

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

184

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Jean PITON

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 21 Juin 1911, à Beynes (S.-et-O.)

L'AMYOTROPHIE CHARCOT - MARIE

ÉTUDE CLINIQUE, ELECTROLOGIQUE, ANATOMIQUE
ET GÉNÉTIQUE D'UNE MALADIE FAMILIALE

Travail de la Clinique Neurologique de la Salpêtrière

Professeur : M. Georges GUILLAIN

Président : M. GUILLAIN, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Jean PITON

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 21 juin 1911, à Beynes (S.-et-O.)

**L'AMYOTROPHIE
CHARCOT - MARIE**

**ÉTUDE CLINIQUE, ELECTROLOGIQUE, ANATOMIQUE
ET GÉNÉTIQUE D'UNE MALADIE FAMILIALE**

Travail de la Clinique Neurologique de la Salpêtrière

Professeur : M. Georges GUILLAIN

Président : M. GUILLAIN, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

1941



LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto - rhino - laryngologie.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	Ophthalmologie.
DOGNON	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
Mlle GAUTHIER-VILLARS.	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
GUENIOT	Obstétrique.	PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE ..
BRULE
CATHALA
CHABROL
CHEVALLIER ...
DONZELOT
DUVOIR
GASTINEL
LAROCHE (G.) ..
LIAN
MOREAU
SEZARY

Clinique
médicale

MM.

BASSET
BROCQ
CADENAT
FEY
GATELLIER
de GAUDART
d'ALLAINES ..
LEVEUF
MOULONGUET ..
MOURE
QUENU

Clinique
chirurgicale

MM.

EGALLE
METZGER
PORTES
VIGNES

Clinique
obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT ,agréé Education physique.
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE

DE MON ARRIÈRE GRAND-PÈRE

EMILE PITON (1804-1880)

Médecin à Marly-le-Roi

DE MON GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR ALEXANDRE PITON (1840-1886)

Ancien externe des hôpitaux de Paris

Médecin à Maule (S.-et-O.)

DE MON PÈRE

LE DOCTEUR HENRI PITON (1875-1931)

Ancien externe des hôpitaux de Paris

Médecin à Beynes (S.-et-O.)

Mon premier Maître.

A MA MERE

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES GUILLAIN

Professeur de Clinique des Maladies du système nerveux

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

Médecin de la Salpêtrière

A Monsieur le Docteur Georges BOURGUIGNON

Membre de l'Académie de Médecine
Electro-Radiologiste de la Salpêtrière
Chevalier de la Légion d'Honneur

A Monsieur le Docteur Raymond TURPIN

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Hérold
Chevalier de la Légion d'Honneur

A Monsieur le Docteur Pierre MOLLARET

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux de Paris

Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur

A Monsieur le Docteur Ivan BERTRAND

Chef du Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Salpêtrière

Directeur à l'école des Hautes Etudes

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat :

- 1931 MONSIEUR LE DOCTEUR CH. DUJARIER
(*in memoriam*).
1932 MONSIEUR LE DOCTEUR M. DUVOIR.
1933 MONSIEUR LE DOCTEUR P. AMEUILLE.
MONSIEUR LE PROFESSEUR L. OMBREDANNE.
1934 MONSIEUR LE DOCTEUR H. JANET.

Externat en premier .

- 1934 MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT CLEMENT.

Internat :

- 1936 MONSIEUR LE DOCTEUR P. JACOB.
1937 MONSIEUR LE DOCTEUR P. AMEUILLE.
MONSIEUR LE DOCTEUR P. JACQUET.
1938 MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. TURPIN.
MONSIEUR LE DOCTEUR R. MARQUEZY.
1939 MONSIEUR LE PROFESSEUR G. GUILLAIN.

A MES AUTRES MAITRES

MESSIEURS LES DOCTEURS :
ROUHIER, BRAINE, FEVRE
Chirurgiens des Hôpitaux

MESSIEURS LES DOCTEURS :
GARCIN, POLLET, LAYANI ET LAUNAY
Médecins des Hôpitaux

L'AMYOTROPHIE CHARCOT-MARIE

INTRODUCTION

L'hérédité est un problème d'actualité. L'amyotrophie CHARCOT-MARIE peut être considérée comme le type des maladies familiales. Son étude permet d'envisager tous les aspects de ce vaste chapitre de la biologie. Elle est aujourd'hui bien connue, les publications en sont nombreuses et nous disposons d'un abondant matériel pour reprendre dans son ensemble une question qui n'avait pas été revue en France depuis la remarquable thèse de SAINTON.

Nous remercions Monsieur le Professeur GUILLAIN dont nous avons eu l'honneur d'être l'interne. Il a placé à notre disposition les vastes ressources de la clinique Charcot, il a bien voulu suivre la préparation de ce travail, nous aider de ses conseils. Nous le prions d'accepter ici ce faible témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre respectueuse affection.

Notre reconnaissance s'adresse également à Monsieur le Docteur BOURGUIGNON. Il nous a toujours accueilli dans son service avec la plus grande bienveillance. C'est à lui qu'est due la partie électrologique de ce travail. Il nous a confié plusieurs observations inédites et nous avons largement profité de son enseignement.

Monsieur le Professeur agrégé TURPIN nous a guidé dans la préparation de la partie génétique de ce travail.

C'est dans son service, alors que nous suivions son enseignement méthodique et précis que nous avons commencé à étudier les problèmes de l'hérédité humaine. Nous le prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Docteur IVAN BERTRAND a bien voulu nous aider dans nos recherches anatomo-pathologiques. Il nous a guidé dans l'interprétation de nos coupes qu'il a bien voulu revoir. Sa haute compétence apporte à notre travail une valeur que nous n'aurions pu obtenir sans lui. Nous lui en sommes profondément reconnaissant.

Nos remerciements vont encore à Monsieur le Professeur agrégé MOLLARET. Nous avons bénéficié de ses conseils précieux et il nous a permis de nous procurer des documents difficiles à trouver.

HISTORIQUE

En 1886, CHARCOT et Pierre MARIE ont isolé du vaste chapitre des atrophies musculaires progressives une « Forme particulière d'atrophie musculaire progressive, débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains », dans un travail basé sur cinq observations originales. La conclusion de leur mémoire définit les caractères essentiels de cette nouvelle entité. Il y a peu de choses à lui ajouter aujourd'hui.

« Atrophie musculaire progressive, envahissant d'abord les pieds et les jambes, ne se montrant aux membres supérieurs (mains d'abord puis avant-bras) que plusieurs années après, donc évolution lente.

« Intégrité relative des muscles de la racine des membres ou tout au moins conservation beaucoup plus longue que pour ceux des extrémité. Intégrité des muscles du tronc, des épaules et de la face.

« Existence de contractions fibrillaires dans les muscles en voie d'atrophie. Troubles vaso-moteurs des segments des membres atteints. Pas de rétraction tendineuse notable du côté des articulations dont les muscles sont atrophiés.

« Sensibilité le plus souvent intacte, quelquefois cependant altérée de plusieurs façons, fréquence des crampes.

« Réaction de dégénérescence dans les muscles en voie d'atrophie.

« Début de l'affection le plus souvent dans l'enfance, souvent chez plusieurs frères et sœurs, quelquefois aussi, elle existerait non seulement chez les collatéraux, mais aussi chez les ascendants. »

Des observations semblables avaient été faites avant eux. VIRCHOW en 1855 avait donné une description avec étude anatomique, malheureusement incomplète et discutable. M. EULENBURG avait publié en 1856 les premiers cas certains chez deux frères jumeaux, HAMOND, ORMEROD, SCHULTZE et EICHORST avaient donné d'autres exemples, mais tous s'étaient orientés vers le caractère familial de l'affection sans voir en elle plus qu'une forme clinique de dystrophie musculaire.

C'est au deux auteurs français que revient le mérite d'avoir tracé le nouveau cadre nosologique.

Dans la même année ils sont rejoints par un jeune auteur anglais, TOOTH, qui dans une thèse publiée à Cambridge « The peroneal type of progressive muscular atrophy » réunissait plusieurs observations semblables. Le travail anglais était indépendant de celui de CHARCOT et de Pierre MARIE, le mérite de TOOTH est équivalent et son nom est souvent joint à celui des deux neurologistes français dans la désignation de l'amyotrophie.

En 1889, trois ans plus tard, la question est reprise en Allemagne par HOFFMANN. Il voit à l'origine une névrite multiples héréditaire, et propose le nom de « Progressive neurotische Atrophie » ; terme qui a le tort de préjuger d'une pathogénie encore non tranchée. Le nom de « neuropsinale Muskelatrophie » a depuis remplacé le titre proposé par HOFFMANN dans les pays de langue allemande.

Les Anglais gardent volontiers le titre donné par TOOTH, tandis que dans les pays de langue française, le terme d'Amyotrophie de CHARCOT-MARIE a prévalu. De là vient la triple dénomination de la maladie.

Pendant les années suivantes, les observations se multiplient et les premiers protocoles d'autopsie sont bientôt apportés par MARINESCO (1894), SAINTON (1899) et DEJERINE et Armand DELILLE (1903). SAINTON consacre sa thèse, en 1899, à l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE. Rédigée sous la direction de Pierre MARIE, elle fixe les limites de la maladie, et fait une étude critique de tous les cas publiés. Ce travail devenu classique reste encore à l'heure actuelle la meilleure étude d'ensemble sur cette question.

Le problème s'est compliqué avec la description de plusieurs affections voisines dont les rapports avec la maladie de CHARCOT-MARIE ont été discutés. C'est d'abord la névrite hypertrophique de DEJERINE et SOTTAS, publiée en 1893. Deux ans plus tard, MARINESCO propose une conception uniciste qui fit protester Pierre MARIE et DEJERINE. En 1906, Pierre MARIE publie un autre type voisin d'amyotrophie avec épaissement des troncs nerveux. Nous reviendrons sur ce problème qui alimenta maintes controverses.

Plus près de nous, ROUSSY et Mlle LEVY décrivent une entité nouvelle, « la dystasie areflexique héréditaire » depuis considérée souvent comme une forme fruste de la maladie de CHARCOT-MARIE.

Enfin, nous aurons à discuter la parenté de cette intéressante maladie avec les myopathies d'une part, avec la maladie de FRIEDRICH d'autre part. Les travaux de SPILLER pour l'une, de BIEMOND et d'AUSTREGESILLO pour l'autre, sont les plus remarquables. Placée au centre des maladies familiales, la maladie de CHARCOT-MARIE nous donne l'occasion d'avoir une vue d'ensemble sur ce chapitre important de la pathologie nerveuse.

Nos connaissances anatomo-pathologiques se sont complétées par la publication d'une dizaine d'autopsies, elles sont toutes concordantes, mais encore peu nombreuses.

L'étude électrique a suscité moins de travaux, celui de BOURGUIGNON et FAURE BEAULIEU, de 1922, reste le principal montrant l'intérêt des chronaxies motrices et sensibles pour estimer la gravité du processus et suivre son évolution.

La littérature internationale de ces quinze dernières années a consacré plusieurs travaux importants à l'étude génétique de cette maladie qui se prête si bien à une telle investigation. LIONEL DE LISI (1926) en Italie, DAWIDENKOW (1927) en Russie, Julia BELL (1935) en Angleterre, parviennent à des conclusions qui se rejoignent et que nous reprendrons d'une manière synthétique.

*
**

La maladie de CHARCOT-MARIE est décrite depuis plus d'un demi-siècle. Le total des observations actuelles atteint presque 500. En dépit des suggestions nombreuses pour lui adjoindre les maladies voisines, en ne distinguant dans l'amyotrophie des extrémités qu'un syndrome commun des affections multiples, la maladie de CHARCOT-MARIE doit rester une entité au triple point de vue anatomique, clinique et génétique. Les conclusions primitives de ces auteurs datant de 1886 nous paraissent devoir être retenues. C'est ce que nous nous proposons de montrer dans ce travail.

PREMIERE PARTIE

OBSERVATIONS CLINIQUES

OBSERVATIONS CLINIQUES

Nous apportons 16 observations d'amyotrophie CHARCOT-MARIE. La plupart de ces malades ont été suivis à la clinique Charcot et plusieurs d'entre eux y sont encore hospitalisés.

Deux de nos malades (n° 2 et 3) ont déjà été publiés dans la thèse de MASLIANKA (1913). Nous croyons intéressant de les reprendre pour en suivre l'évolution ultérieure et parce que nous apportons le résultat de l'autopsie de l'une d'elles.

Cinq observations sont dues à la très grande obligeance de M. BOURGUIGNON qui a placé à notre disposition les dossiers de son service. Nous le prions d'accepter nos remerciements respectueux.

Six de nos observations sont suivies d'une étude des chronaxies.

OBS. N° 1.

Observation portant sur 55 années. Début à 7 ans après une diphthérie grave. Pied bot varus à gauche. Atrophie des quatre extrémités, mains en griffe. Evolution lente après un début rapide. Forme douloureuse avec hyperesthésie cutanée. Signe d'Argyll-Robertson unilatéral. Cas non familial.

Mlle H... Elisabeth, née en 1878, est entrée à la Salpêtrière le 17 décembre 1894 pour une amyotrophie des extrémités des quatre membres.

Le début de son histoire commence en 1885. Elle avait alors 7 ans. Elle contracte la diphtérie avec une laryngite, et malgré l'absence de sérum, elle guérit. Mais quelques semaines plus tard elle fait une paralysie de la jambe droite, sans paralysie du voile, ni trouble de l'accommodation associé. Bientôt la paralysie se double d'une atrophie musculaire bien manifeste qui n'a jamais rétrocedé. Le pied avait dès ce moment tendance à se placer en varus. On décide l'envoi de la petite malade à Berck où on plâtre l'articulation tibiotarsienne. Elle y reste 3 ans, jusqu'en 1890.

A ce moment on découvre une amyotrophie du côté opposé et l'on pense à une affection neurologique probable. L'année suivante, les mains deviennent moins adroites, elles commencent à s'amyotrophier et à se rétracter en griffes. La jeune fille commence à se plaindre de douleurs dans les deux jambes, à la fatigue, avec des caractères qu'on retrouve encore aujourd'hui.

En 1894, elle était suivie depuis quelques temps à la consultation de la clinique neurologique, où le Professeur CHARCOT la décide à entrer dans le service. Depuis cette époque, soit pendant 47 ans, la malade a toujours vécu à la Salpêtrière. L'affection qui avait évolué rapidement au début n'a plus progressé que sur un mode extrêmement lent. Notons que jamais elle n'est restée stationnaire. Il y a toujours, nous dit la malade, une lente accentuation, mais elle se fait avec un tel rythme qu'il faut un espace de 4 ou 5 années pour observer un changement appréciable.

L'observation prise au moment de l'entrée nous apprend que les muscles de la jambe et de la cuisse au tiers inférieur étaient déjà en grande partie atrophiés. La circonférence de la jambe ne mesure pas plus de 23 centimètres au niveau du mollet. A droite le pied avait déjà l'aspect que nous retrouvons maintenant, en varus; à gauche, il y avait un pied ballant avec une forme normale. Tous les mouvements volontaires des pieds, des orteils étaient abolis, ceux des genoux et des hanches étaient conservés. Les mains étaient déjà rétractées en griffes.

La sensibilité objective était intacte, mais elle se plaignait de douleurs à type de crampe survenant à la fatigue, et ces douleurs

ont toujours conservé leurs caractères depuis. Enfin, on nous signale à cette époque un tremblement fasciculaire assez intense dans les muscles sains des membres.

Signalons qu'en 1895, MARINESCO fit une biopsie des muscles de l'éminence thénard droite. Elle a été suivie pendant plus de six mois de douleurs très vives se propageant dans tout le bras, et qui lui ont laissé un mauvais souvenir. (Le résultat, aujourd'hui perdu, n'a jamais été publié).

A plusieurs reprises on fit des examens électriques, le dernier eut lieu en 1938. Chaque fois, l'excitation par le courant a déclenché des douleurs très vives pendant 24 heures. Elles sont telles que nous avons renoncé à toute mesure de chronaxie chez cette malade.

Actuellement, l'examen des membres inférieurs montre à droite un pied bot en *varus*. C'est un varus complet, nous avons vu sa constitution dès l'apparition de la paralysie diphtérique. Le tarse s'est disloqué au niveau de l'articulation sous astragaliennne, le calcaneum basculé en-dedans a entraîné l'avant pied avec lui. Le pied apparaît enroulé autour de son axe antéropostérieur, et cette attitude est irréductible fixée par les rétractions ligamentaires et le tendon d'Achille. Dans la position debout elle prend point d'appui sur la malléole externe. La peau présente à ce niveau des durillons, mais elle est violacée et tend à s'ulcérer. Pour marcher elle enveloppe son pied dans un épais pansement ouaté et use d'un soulier orthopédique qui compense le raccourcissement.

A gauche, le pied a conservé sa forme normale. Il est un peu excavé, les orteils ébauchent une déformation en griffe avec extension dorsale de la première phalange et flexion des suivantes. Le gros orteil est coudé à angle droit en dehors. Aucun mouvement spontané n'est possible, les mouvements passifs sont possibles avec une certaine amplitude, c'est un pied ballant.

Les jambes sont atrophiées, les muscles de la loge antéroexterne et de la loge peronière sont très altérés. Les muscles du mollet existent mais sont diminués et hypotoniques. Le tout est un peu

masqué par une infiltration cutanée des téguments. Le tiers inférieur des cuisses est également atrophié et une limite assez nette en jarretière termine le territoire émacié.

La marche est facile avec la chaussure orthopédique. Elle claudique un peu en raison de l'inégalité de conformation de ses deux pieds, mais sur un sol bien uni, dans une salle dallée, elle marche sans aucune fatigue. Il n'y a pas de piétinement sur place, et pas de signe de Romberg. En terrain inégal, sur des pavés, elle préfère s'aider de deux béquilles, et fait facilement d'assez longues courses.

Les reflexes tendineux achilléens et rotuliens sont abolis depuis les premiers examens neurologiques. Le cutané plantaire est aboli.

La sensibilité est perturbée. Il existe une hyperesthésie cutanée à tous les modes, au tact, à la piqure et à la chaleur. Le frôlement avec une épingle est douloureux et arrache des cris. Il existe encore une hyperesthésie au diapason qui entraîne une sensation douloureuse. La notion de position n'est pas altérée. Au point de vue subjectif, nous avons déjà signalé les douleurs non spontanées, mais provoquées par la fatigue. La montée d'un escalier les déclenche. Elles sont intenses, donnant une sensation de jambes cassées. Elles cèdent aux massages. Ce sont des crampes musculaires. Par temps froid elles s'atténuent. La chaleur les exacerbe.

Aux membres supérieurs, l'aspect des mains complète le tableau de la maladie. Les deux mains sont depuis longtemps rétractées en griffes. La paume et les doigts doivent être décrits méthodiquement.

A la paume, il n'y a plus trace du relief des muscles thénariens et hypothénariens. L'aponévrose palmaire se dessine sous la peau avec ses renforcements au devant de chacun des tendons fléchisseurs. Au dos de la main, les espaces interosseux sont tous déprimés.

Les doigts sont rétractés en griffe^s. Les mouvements sont possibles dans l'articulation de la première phalange avec le métacarpien. Mais les deux autres phalanges sont fléchies à angle droit par des rétractions tégumentaires. La peau présente des brides qui

s'opposent à toute tentative d'extension. L'écartement des doigts en éventail est impossible. Les mouvements de flexion restent possibles. L'extension est faible pour l'index, un peu moins pour le médus, elle est très bonne pour les deniers doigts qui peuvent se placer en hyperextension. Le pouce reste en abduction, son adduction, la flexion de la phalange sont possibles, l'opposition a disparu.

En dépit de cette grosse atrophie, de ces rétractions tendineuses, la malade reste très habile de ses mains. Elle n'a pas besoin d'aide pour les menues actions quotidiennes. Elle coud, brode, repasse, écrit sans difficultés apparentes, usant de petits artifices qu'elle a imaginés et qu'il est impossible d'imiter. Elle est fière de son habileté manuelle et s'étend volontiers sur ce sujet. Par contre, le froid la gêne beaucoup, les doigts s'engourdissent, et elle perd tout adresse.

Aux deux avants-bras, la loge antérieure est modérément diminuée de volume. Tous les mouvements de la radiocarpienne sont normaux, ainsi qu'au coude et aux épaules.

La sensibilité, en dehors des douleurs comparables à celles des jambes, est normale. Les réflexes du poignet sont abolis, les olécraniens sont très faibles.

Notons de petites ulcérations, ou plutôt des lésions où la peau a l'aspect macéré dans la concavité des griffes des troisième et quatrième doigts de chaque côté. Ces altérations s'accompagnent de prurit très intense, rebelle à toutes les médications banales.

Les extrémités sont un peu refroidies mais non d'une manière excessive. Il n'y a pas de troubles vaso-moteurs. Le tronc est normal. Les cutanés abdominaux sont cependant difficiles à obtenir.

Les nerfs crâniens sont tous normaux. Notons toutefois une grosse inégalité pupillaire, la pupille de droite est fixée, irrégulière, absolument insensible à la lumière et à la distance.

Le psychisme de la malade est normal.

Le reste de l'examen somatique est normal, seule est à noter une certaine fragilité intestinale, elle ne peut digérer les aliments gras, les œufs et les féculents.

Ajoutons que la réaction de Wasserman est négative dans le sang, ainsi que la réaction de Kahn.

Au point de vue familial, le cas est isolé, la famille est nombreuse et on ne connaît aucun fait semblable. Les parents sont morts à 65 et 55 ans. Elle a encore une sœur plus âgée, bien portante et quatre frères plus jeunes, tous sains, les deux derniers ne sont pas du même père.

Nous ajoutons les résultats d'un examen électrique qualitatif fait en 1938.

1° Au niveau des muscles des mains, thenariens, hypothenariens et interosseux, il n'y a pas de contraction.

2° Il en est de même au niveau des muscles innervés par le nerf sciatique poplité externe.

3° Par contre, il reste quelques fibres se contractant par le nerf, par le faradique, et par le galvanique on trouve des fibres vives au niveau des jumeaux et du solcaire à droite. L'amplitude de ces contractions est fortement diminuée, et encore plus minime au niveau des mêmes muscles à gauche.

4° Partout ailleurs conservation de l'excitabilité par le nerf et par les courants brefs. Absence de contraction galvanique lente.

OBS. N° 2. — Malade déjà publiée en 1913. Suite de l'évolution. Atteinte des muscles des cuisses. Atrophie intense des mains. Abolition de tous les réflexes tendineux des membres. Peu de troubles sensitifs, réduits à des douleurs subjectives. Pas de tremulation fibrillaire. Atrophie optique. Mort. Autopsie. Observation familiale.

G... Antoinette, née Lehongre (1860, 22 avril 1930).

Le début de cette observation est rapporté dans la thèse de MASLIANKA et dans un article de M. et Mme LONG (1913). Avec les

renseignements complémentaires recueillis dans le service nous reconstituons ainsi son observation.

Très lentement, vers la septième année, survient une difficulté à monter les escaliers et du trébuchement à la marche. L'atrophie musculaire n'est remarquée que plusieurs années plus tard, elle a toujours été masquée par de l'adiposité sous-cutanée.

Vers 30 ans, l'atrophie s'était développée suffisamment pour entraver la marche et l'obliger à s'appuyer sur un dossier de chaise pour aller et venir dans son appartement. A 48 ans toute marche devint impossible et elle dut s'aliter.

L'atteinte des mains est apparue vers 30 ans, avec une difficulté dans l'acte de boutonner les vêtements, et de tenir des objets lourds dans la main. Mais pendant longtemps elle continua son métier de couturière. A 53 ans, elle dû cesser la couture, ne pouvant plus que tricoter. Elle écrivait encore très lisiblement avec quelques difficultés. Elle n'était pas aidée pour son alimentation et sa toilette.

L'examen fait en 1913 par LONG et MASLIANKA au moment de son entrée à la clinique neurologique nous indique les précisions suivantes :

« Aux membres inférieurs l'atrophie est masquée par une adiposité bilatérale qui s'étend jusqu'au milieu de la cuisse. Les membres inférieurs sont le siège d'un œdème blanc, dur et non douloureux.

« Les mouvements passifs sont limités par la rétraction des tendons d'Achille et des fléchisseurs de la cuisse. Ces rétractions sont facilement explicables par l'alitement forcé qui dure depuis trois ans et laisse les membres dans une mauvaise position.

« Aucun mouvement n'est possible aux orteils, ou dans la tibio-tarsienne. Les mouvements de la jambe sur la cuisse sont impossibles. Seuls les mouvements de la cuisse sur le bassin sont un peu conservés.

« Les reflexes rotuliens et achilléens sont abolis. Il n'y a pas de reflexe controlatéral, et pas de signe de Babinski.

« Les sensibilités superficielles (tactile, douloureuse et thermi-

que) sont diminuées dans la région des orteils et du pied. Il faut plusieurs excitations pour provoquer la sensation de piqure et les troubles sont à peine indiqués à la partie inférieure de la jambe. Ils ne se retrouvent plus dans la région du genou.

« La sensibilité profonde (position et sensibilité osseuse) est presque abolie pour les orteils, diminuée pour la tibiotarsienne et normale à l'articulation du genou.

« Il n'y a pas de troubles subjectifs de la sensibilité.

« *Aux membres supérieurs*, l'atrophie est un peu plus prononcée et un peu plus étendue à gauche, mais elle offre les mêmes caractères des deux côtés. Elle atteint aux mains les muscles interosseux dorsaux et palmaires, les muscles des éminences thenar et hypothenar. Elle est moins marquée sur les muscles de l'avant-bras, et porte aussi bien sur les extenseurs que sur les fléchisseurs. Le bras n'est pas atteint par l'atrophie.

« Tous les mouvements passifs sont possibles, les mouvements actifs de flexion et d'extension des doigts sont très affaiblis. L'opposition du pouce se fait avec une très grande difficulté, l'éventail est impossible.

« La sensibilité profonde n'est pas touchée.

« Les reflexes radiaux, olécraniens existent mais sont faibles. Le cubitopronateur est nul. Il n'y a pas de secousses fibrillaires. Les nerfs ne sont pas hypertrophiés ».

Au moment de ce premier examen médical la maladie était par conséquent déjà très évoluée. Quelques années plus tard, sont apparues des douleurs vives au niveau du rachis, des épaules, des genoux et des tibiotarsiennes. Elles étaient réveillées par les mouvements provoqués et gênaient beaucoup l'examen. Puis l'immobilisation favorisa une adiposité importante, avec bourrelets graisseux au niveau des lombes et des fesses, et entraînait une volumineuse éventration.

Pendant les dernières années de la vie, l'attitude vicieuse des deux pieds se compléta. A gauche, en équinisme et en varus, le pied semblait enroulé sur son axe. A droite, il était incurvé, et les

orteils étaient fléchis. Les deux pieds étaient froids sans gros troubles vaso-moteurs, ni rougeur, ni cyanose. Le tissu adipeux a toujours caché l'atrophie musculaire.

Aux mains l'atrophie s'est poursuivie. Les têtes des métacarpiens ont fait saillie sous l'aponévrose palmaire. La main est devenue balante sur l'avant-bras. La malade pouvait encore s'habiller et se déshabiller seule, mais de nombreux mouvements étaient devenus impossibles.

Les forces de flexion et d'extension de l'avant-bras sur le bras étaient bien conservées. La forme musculaire était intacte au niveau de la racine des membres des deux côtés.

Les reflexes tendineux étaient tous abolis aux membres supérieurs.

La sensibilité objective ne s'est pas modifiée davantage.

Jamais il ne fut constaté de trémulation fibrillaire.

Jamais on n'observa de signe de la série cérébelleuse.

A partir de 1924, est apparue une atrophie optique. Les examens faits par M. LAGRANGE montrent que l'acuité visuelle est réduite à 1/10^e, avec dyschromatopsie. Le champ visuel est rétréci pour le rouge, et la perception du vert est abolie. Le blanc est bien perçu à la périphérie du champ visuel. L'examen ophtalmoscopique montre à travers une cornée, un cristallin et un corps vitré transparent, une papille d'aspect nevritique sans œdème ni dilatation veineuse, puis aux examens suivants un aspect hyperémié.

Le 19 avril 1930, la malade était hospitalisée depuis 17 ans, lorsque est survenue une pneumopathie aiguë avec des foyers de bronchopneumonie multiples et collapsus cardiaque. Elle mourait le 22 avril.

L'encéphale et la moelle ont été prélevés et nous donnons le résultat de leur examen histologique au chapitre anatomo-pathologique.

OBS. N° 3. — *Atrophie des quatre extrémités. Début à 6 ans. Evolution lente. Absence de troubles sensitifs. Observation familiale de la famille Lehongre.*

Mademoiselle G... Antoinette, née en 1906, petite-fille de la malade précédente, est entrée le 21 septembre 1927 à la Salpêtrière, où elle est restée hospitalisée jusqu'au 1^{er} mars 1931.

Elle est citée dans la thèse de MASLIANKA (1913) et nous savons qu'à ce moment elle commençait à éprouver de la gêne en montant les escaliers, mais la marche était encore facile, avec un peu de steppage. Les réflexes tendineux à ce moment étaient tous normaux. Il y avait un signe de Babinski à droite et à gauche pas de réaction.

A partir de 16 ans, elle ne pouvait plus courir, et au moment de son entrée dans le service, à 21 ans, on note un fort steppage, les pieds ayant tendance à tomber en varus et en equin. L'atrophie musculaire s'était constituée aux deux jambes, envahissant les loges antérieures et postérieures, et le tiers inférieur de la cuisse.

Aux mains, atrophie discrète des muscles de l'éminence thenar et hypothenar ainsi que des interosseux. Les muscles de l'avant-bras ne sont atteints qu'à leur portion inférieure. Aucune contraction fibrillaire ou fasciculaire n'est visible au niveau des membres. Les muscles de la face, du cou, du thorax, du tronc sont indemnes.

Toutes les atrophies sont bilatérales et symétriques.

Les mouvements sont tous possibles, sauf au niveau des orteils, et au niveau de la tibiotarsienne. Elle a perdu la flexion et l'extension du pied sur la jambe, et le pied retombe spontanément en équinisme, les orteils restent fléchis vers la plante. La force segmentaire est encore très diminuée au niveau des fléchisseurs et des extenseurs de la jambe sur la cuisse, mais elle est intacte au niveau de la racine des membres.

Aux mains, la flexion des doigts est diminuée. La flexion et l'extension de la main sur l'avant-bras est diminuée en force, mais

celles de l'avant-bras sur le bras et de l'épaule sont bien conservées.

Les reflexes tendineux aux membres inférieurs sont diminués. Les achilléens et les médioplantaires sont abolis. La recherche du médioplantaire détermine une contraction du tibiofémoral postérieur, le membre étant en abduction.

Les rotuliens existent encore, les peronéofemoraux postérieurs sont abolis, les tibiofémoraux postérieurs conservés.

Aux membres supérieurs ils sont tous conservés, plutôt forts, avec diffusion.

Le cutané plantaire est en flexion des deux côtés.

Les cutanés abdominaux sont faibles mais existent.

Il n'y a pas de troubles de la sensibilité objective.

Les nerfs crâniens sont intacts.

Les pupilles réagissent à la lumière et à la distance.

Il existe une cyanose avec refroidissement des pieds et des jambes au tiers inférieur.

Ponction lombaire.

Liquide clair. Tension à 30 en position assise.

Albumine 0,22.

Réactions de Pandy et de Weichbrodt négatives.

Cytologie. 0,4 lymphocytes par mm³.

Bordet-Wasserman. H8 négatif.

Benjoin colloïdal. 00000 02210 00000 T.

Cette malade a quitté la Salpêtrière le 1^{er} mars 1931, après un appareillage orthopédique. Elle est actuellement perdue de vue. Nous savons simplement qu'elle s'est mariée.



Les deux malades de nos observations 2 et 3 appartiennent à la famille Lehongre qui a déjà fait l'objet de

nombreuses publications de DEJERINE, SAINTON, M. et Mme LONG, MASLIANKA et SOUQUES.

Elle semble originaire de Wissous petit village situé à 20 kilomètres au sud de Paris. Nous en donnons la généalogie complète telle que nous l'établissons actuellement, et nous résumons les particularités connues de chacun des malades de cette famille.

- a. Nous savons d'elle que c'est le cas le plus ancien connu dans la famille. On ignore tout de ses ascendants. Elle est morte avant 1850.
- b. Son fils Nicolas était atrophique des quatre extrémités. Il est mort en 1861.
- c. Joséphine fille de Nicolas était atteinte comme son père. Elle est morte en 1888.
- d. Robert (1837-1889) fils de Nicolas et son frère Charles-Louis (e.) mort âgé étaient également atteints.
- f. Mme Sergent (morte à 43 ans), fille de (c.), était atrophique et avait un frère jumeau indemne.
- g. Un autre frère mort à 40 ans sans enfant était atteint de façon identique.
- h. Antoinette, fille de (d.) épouse G... (1860-1930) est notre malade n° 2 dont nous apportons le résultat de l'autopsie. Elle est le seul cas avec atrophie optique connu dans cette famille.
- i, j. Deux frères de la précédente atteints d'amyotrophie.
- k. Marie, sœur des précédents, née en 1867. Début à 10 ans aux membres inférieurs, et atteinte très tardive des mains à 40 ans. Atrophie en jarretière, steppage et piétinement sur place. Aux mains atrophie modérée. Sensibilité tactile émoussée aux pieds et aux mains. Pas de contractions fibrillaires. Les réflexes achilléens sont abolis, les rotuliens sont conservés et diffusés dans les adducteurs. Aux membres supérieurs ils sont normaux. Les cutanés plantaires sont abolis.
- l. fils de (e.) mort à 58 ans atrophie des 4 extrémités.

- m. sa sœur est atteinte également.
- n. Charles, fils de (f.), né en 1871. Début à 9 ans par les membres inférieurs et les mains simultanément. Atrophie en jarretière, et aux membres supérieurs la fente musculaire remonte jusqu'aux bras dont elle touche le tiers inférieur, vers 40 ans. Contractions fibrillaires dans les cuisses et petit tremblement des mains et des doigts. Reflexes achilléens abolis, rotuliens faibles, controlatéraux des adducteurs vifs. Radiaux et olécraniens vifs. Cutanés plantaires normaux. Douleurs très intenses dans les membres inférieurs depuis l'âge de 25 ans.
- o. Albert, frère du précédent né en 1880. Début vers 10 ans par les membres inférieurs. Atteinte des mains vers 12 ans. Atrophie typique avec contractions fibrillaires et petits mouvements involontaires des doigts. Douleurs vives vers la quinzième année dans les membres, réveillées par chaque examen électrique.
- p. Edouard G... (1884-1911), fils de (h.), est atteint vers la sixième année aux membres inférieurs, et vers 10 ans aux membres supérieurs. Il était grand buveur, et s'est suicidé par pendaison.
- q. Léon-Eugène, son frère, né en 1887, camelot, atteint à 6 ans aux deux jambes, avec un double pied bot varus et une atrophie en jarretière. La marche reste possible pour de longs parcours. Pas de fibrillations. Sensibilité diminuée aux extrémités. Pas de douleurs. Achilléens abolis. Rotuliens vifs avec diffusion au côté opposé. Cubito-pronateurs abolis, radiaux vifs, olécraniens vifs avec diffusion au deltoïde.
- r. Eugénie, née en 1896, sœurs des deux précédents, débute à sept ans, et à 15 ans est atteinte des deux mains. Aspect classique avec piétinement sur place. La sensibilité est normale. Les achilléens sont abolis, les rotuliens conservés avec ébauche de réflexe controlatéral. Il n'y a pas de cutané plantaire.
- s. fils de (l.), né en 1857, premier cas publié en 1896 par DEJERINE. Début à 12 ans aux membres inférieurs, aspect classique de ceux-ci, et atteinte très limitée des deux mains avec atrophie du premier interosseux dorsal à gauche, et de l'adduction du

pouce à droite. Contractions fibrillaires dans les cuisses. Sensibilité normale.

t. sœur du précédent également atteinte aux quatre membres.

u. F... fils de (m.), est tombé malade plus jeune que les autres, vers 2 ans, par les membres inférieurs. Aspect en jarretière, et atteinte des membres supérieurs jusqu'au milieu de l'avant-bras. Pas de troubles sensitifs, les reflexes tendineux sont vifs, exagérés et diffusés, les cutanés plantaires sont abolis.

v. Daniel, fils d'une sœur de (n.) et de (o.), a été publié par SAINTON, en 1899 à l'âge de 7 ans, comme étant au début de l'atrophie. Il pensait pouvoir faire le diagnostic sur un signe « du soulier ». Un peu de cyanose des pieds, et quelques secousses fibrillaires. En fait, nous avons su depuis par SOUQUES qu'il était resté indemne et avait pu faire son service militaire à 20 ans. Cette précision a beaucoup d'importance, elle lève une exception apparente à la loi de l'hérédité continue toujours respectée dans cette observation.

w. Antoinette, fille de (p.), est notre malade n° 3.

x. Léon, né en 1908, son frère, est indemne. Il avait été considéré comme atrophique par LONG en 1913.

y. Robert, né en 1911, frère des deux précédents est également indemne contrairement à ce que pensait LONG.

z. fils de (s.) est mort à 12 ans d'une fièvre typhoïde. Il était atrophie des membres inférieurs. Une faute d'impression provenant du travail initial de DEJERINE a fait intercaler entre ce petit malade et son père une génération supplémentaire. Nous rétablissons ici la généalogie conforme au texte initial imprimé par DEJERINE (1896).



Dans cette longue observation familiale nous voulons faire remarquer:

1.) la monotonie du tableau clinique provenant de la constance de l'évolution chez tous les malades.

2.) l'âge du début sensiblement le même pour tous.
(Loi de SOCA.)

3.) la modicité des troubles sensitifs.

4.) une tendance à la diffusion des reflexes ou à leur exagération, avant que l'atrophie ne vienne les abolir. Nous voyons là une ébauche de syndrome pyramidal qui correspond à la dégénérescence que nous avons trouvée dans les cordons latéraux de notre malade.

5.) la transmission continue de l'affection qui obéit aux règles de l'hérédité dominante.

OBS. N° 4. — *Début à 17 ans par les membres inférieurs. Atrophie et syndrome pyramidal pendant les premières années de l'évolution. Evolution lente, atteinte des membres supérieurs à 27 ans. Etude des chronaxies. Forme familiale. (Voir l'évolution après l'observation du frère.)*

Mademoiselle Gr... Andrée, née en 1912 est suivie dans le service de la Clinique neurologique depuis 1934 pour des troubles de la motilité des membres inférieurs.

Son histoire est la suivante: née à terme en avril 1912, elle marche normalement à 10 mois. Son enfance se passe normalement jusqu'à l'âge de 17 ans où, elle commence à traîner un peu les pieds. Elle bute et tombe à plusieurs reprises. Ce début, situé en 1929, fait d'abord penser à une affection orthopédique, puis à une polyomyélite.

L'aggravation se poursuit lentement et elle vient consulter pour la première fois en septembre 1934.

La marche est déjà très perturbée. Elle est hésitante, les jambes un peu écartées, avec des mouvements de flexion et d'extension du genou, donnant l'impression que ses membres vont fléchir sous

son poids. Elle traîne les deux pieds, puis les soulève en step-pant.

A l'arrêt, elle se tient debout, les talons joints, et n'a pas de signe de Romberg.

Couchée, les pieds retombent en équinisme. Les muscles de la jambes sont hypotoniques, les pieds sont ballants. La force musculaire est très diminuée dans les muscles des pieds et des jambes, et ce d'une manière globale.

Il n'y a pas de rétraction tendineuse, tous les mouvements passifs sont normaux.

Aux membres supérieurs il n'y a pas de modification de la motilité.

Les reflexes tendineux sont très modifiés. Les deux *rotuliens* sont vifs, polycinétiques et symétriques. Les *achilléens* et médio-plantaires sont normaux à droite et abolis à gauche.

Aux membres supérieurs les reflexes sont normaux.

Il y a un *signe de Babinski* des deux côtés.

Les cutanés abdominaux sont normaux et égaux.

La sensibilité est normale, à tous les modes, les fonctions cérébello-vestibulaires sont normales.

Les paires craniennes sont normales.

Le psychisme paraît un peu rudimentaire, elle est incapable de raconter l'histoire de sa maladie. Elle ne fait pas de réflexion au cours de l'interrogatoire qui mette en évidence un peu de vivacité d'esprit. Cependant elle est inquiète sur son avenir. Notons encore qu'elle est assez susceptible, et qu'elle se froisse facilement.

Au point de vue somatique, elle est tout à fait normale.

Cette jeune fille est traitée par des séances d'ionisation pendant plusieurs mois, puis elle quitte la région parisienne et cesse d'être suivie dans le service.

Il semble que son état soit resté sans grand changement pen-

dant plusieurs années, jusqu'au printemps 1939 où apparaissent les premiers signes d'atrophie des muscles de la main.

En juin 1940, elle entre de nouveau à la Clinique neurologique.

La marche est devenue presque impossible, il faut deux personnes pour la soutenir. Elle parvient difficilement à soulever un pied du sol. Couchée les deux jambes reposent, les pieds ballants en équinisme.

Les fléchisseurs des orteils peuvent encore se contracter faiblement. Les extenseurs sont pratiquement inexistants. Le triceps sional se contracte sans force. Le jambier antérieur n'agit plus. Les péroniers latéraux n'ont plus d'action.

Par contre, elle a conservé la flexion, l'extension, l'abduction, l'adduction de la cuisse, ainsi que les mouvements d'extension et de flexion de la jambe sur la cuisse, mais l'extension se fait avec moins de force.

On est frappé par une grosse hypotonie musculaire, tous les mouvements passifs sont possibles, il n'y a pas de rétractions tendineuses, il y a, au contraire, une grande laxité articulaire permettant une hyperextension de sorte que les jambes font, avec la face antérieure des cuisses un angle obtus.

L'atrophie musculaire ne frappe pas à priori. Elle est masquée en partie par l'adiposité sous-cutanée, les jambes ont une forme tronc conique. La voûte plantaire est un peu augmentée, les orteils ne sont pas en griffe.

Les deux reflexes *rotuliens* sont toujours *vifs* à tendance polycinétique, et légèrement diffusés. Les péronéo et tibiofemoraux sont également vifs. Les achilléens sont abolis. Le cutané plantaire ne donne pas de réponse à gauche. A droite il tend à l'éventail et à l'extension.

Aux membres supérieurs la force musculaire est assez bien conservée malgré une amyotrophie très importante. L'éminence thenar et l'éminence hypothenar ont disparu. Le pouce est dans le prolongement des autres doigts. L'opposant et l'adducteur du pouce

sont très atrophiés. Les espaces interosseux à la face dorsale ne sont pas très excavés.

C'est la main plate classique dans l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE. L'avant-bras est un peu atrophié à sa face antérieure et à son tiers inférieur « en manchette ».

La force est diminuée globalement mais encore très suffisante pour permettre à la malade tous les mouvements habituels. La préhension est bonne. Les mouvements de flexion subsistent, et la malade utilise bien ce qui lui reste de muscles. Elle peut écrire, coudre, faire des mouvements minutieux.

Les bras, les épaules, le tronc, la face sont intègres.

Notons encore aux membres supérieurs un petit tremblement menu et rapide, aux deux mains, une très légère dysmétrie aux membres supérieurs dans l'épreuve du doigt sur le nez. Le doigt oscille un peu avant d'atteindre le nez.

Les reflexes des membres supérieurs sont normaux.

Les cutanés abdominaux sont normaux.

La sensibilité est normale à tous les modes. Il n'y a pas de signes cérébelleux, pas de troubles sphinctériens.

Les paires craniennes, les organes des sens sont toujours normaux.

Ponction Lombaire	1 ^{er} septembre 1934	22 juin 1940
Liquide :	Clair	Clair
Albumine :	0 gr. 22	0 gr. 25
Réaction de Pandy :	Négative	Négative
Réac. de Weichbrodt :	Négative	Négative
Cytologie :	0,3 lymphocytes	0,6 lymphocytes
Réaction de B. W. :	H8	H8
Benjoin :	00000 02100 00000 T	00000 12100 00000 T

Electrocardiogramme : normal.

Examen labyrinthique. — En 1934, le nerf auditif donne des réponses normales. En 1940, l'audition est normale. L'épreuve ca-

lorique donne avec 10 cm³ d'eau tiède un nystagmus immédiat de durée prolongée, et un nystagmus rotatoire en P. III. La déviation des index est très nette. Conclusion : légère hyperexcitabilité vestibulaire bilatérale.

Etude des chronaxies. — (Voir le tableau d'ensemble après l'observation du frère.)

OBS. N° 5. — Début de l'évolution. Diagnostic permis par les antécédents familiaux. Amyotrophie discrète avec paresie des péroniers latéraux. Reflexes un peu vifs. Confirmation du diagnostic par l'étude des chronaxies.

Gr... Maurice, 21 ans, sans profession, frère de la malade précédente est entré le 11 juin 1940 dans le service pour des troubles de la marche.

La maladie est insidieuse et progressive et semble être encore au début de son évolution. Depuis l'âge de 10 ans, il présentait un retard intellectuel, et ne pouvait pas suivre ses classes. Vers 14 ans, apparaît un tremblement des mains, l'écriture devient légèrement tremblée et il ne pouvait plus suivre les dictées. Jusqu'à 17 ans ce fut la seule manifestation neurologique.

A ce moment, les troubles de la marche sont apparus. Il est gêné pour courir, il tombe en marchant, et tord facilement ses pieds en varus. La marche devient fatigante et s'accompagne de sensations douloureuses dans les pieds et la région trochantérienne. A 20 ans il est ajourné au service militaire avec le diagnostic de sclérose en plaque.

L'examen montre actuellement le trouble de la marche qui est le caractère principal. Il élève un peu les deux genoux et lance les pieds en avant. Le pied bascule en dedans et heurte parfois la cheville du côté opposé. Pendant la marche le tronc reste raide, un peu incliné en arrière. Il n'y a pas de déséquilibre, pas

d'élargissement de la base de sustentation, et pas de signe de Romberg.

Tous ces troubles sont discrets, ils augmentent un peu par temps froid.

Lorsqu'il est couché, les deux pieds se placent en équinisme et en varus. La plante du pied regarde en bas, en dedans et en arrière. La voûte est excavée, les deux gros orteils sont au repos en extension, et les autres sont en flexion légère. Tous les mouvements passifs sont possibles, il n'y a pas de rétractions tendineuses aux pieds, le tonus musculaire est un peu plus grand à gauche mais on ne peut parler de véritable contracture.

La force musculaire segmentaire n'est pas très modifiée, les muscles de la loge antero-externe se contractent avec un peu moins de force surtout du côté droit. Les muscles péroniers sont les plus touchés, leur corde ne fait pas saillie quand on essaie de faire replacer les pieds en position normale. Le jambier antérieur se contracte encore assez bien et il assure presque à lui seul la flexion dorsale du pied.

L'amyotrophie est discrète. Elle se retrouve à la loge antéro-externe, surtout du côté droit. Il n'y a pas de cyanose, pas de sudation, pas de refroidissement des extrémités.

Tous les autres muscles sont normaux, les mains ont une motilité normale, le premier espace interosseux semble au début de l'amyotrophie et le malade commence à éprouver une petite diminution de force dans l'adduction du pouce. Signalons encore une assez grande laxité articulaire, il est possible de mettre les doigts en flexion dorsale à angle droit.

Les reflexes rotuliens sont vifs, aux deux membres inférieurs, mais surtout à gauche. Ils ne sont pas polycinétiques. On trouve le reflexe controlatéral des adducteurs. Les achilléens sont normaux. Les médioplantaires diffusent à la cuisse. Le médiopubien est normal et symétrique. Les crémastériens et abdominaux sont normaux. Les cutané plantaires se font en flexion des deux côtés.

La sensibilité objective est normale à tous les modes, super-

ficielle, profonde, vibratoire, notion de position, les réponses obtenues sont toujours bonnes. Subjectivement il se plaint de douleurs à la fatigue dans les cuisses et les mollets, à type de fourmillement et de tiraillements.

Le tremblement existe toujours mais reste très léger. Il est à la fois statique et dynamique. On ne le trouve qu'aux membres supérieurs, à l'extrémité distale. Il prédomine à droite et est fait de petits mouvements inégaux déplaçant les doigts les uns par rapport aux autres dans toutes les directions. A l'épreuve du mouvement, il tremble un peu mais le signe reste très discret.

Au point de vue cérébelleux, on ne peut pas parler de véritable dysmétrie. L'hésitation qu'il présente à la fin de la course dans l'épreuve du doigt sur le nez est trop réduite pour être retenue. De même on ne peut retenir une véritable adiadococcinésie ; il semble pourtant que le jeu des antagonistes ne soit pas parfait. L'épreuve graphique des barres est correctement exécutée, l'écriture est tremblée, la parole est normale.

Il n'y a pas de troubles sphinctériens, les paires craniennes sont normales, les pupilles réagissent bien à la lumière, le fond d'œil est normal. Le nerf acoustique est normal.

Au point de vue psychique, il présente un net retard intellectuel. Nous parle de son inaptitude à suivre la classe. Il était encore en septième à 15 ans. Il n'était pas attentif, sa mémoire est mauvaise, et son jugement est très fruste. Dans sa famille il est irritable et il est impossible de lui faire apprendre un métier.

L'examen somatique par ailleurs ne montre aucune anomalie, il n'y a pas de troubles endocriniens. Les caractères sexuels secondaires sont normaux.

L'examen serologique du sang donne une réponse négative aux réactions de Wasserman et de Kahn.

Le liquide céphalo-rachidien donne les résultats suivants :

Tension : 19.

Albumine : 0,40.

	ANDRÉE				MAURICE				Normale
	JUILLET 1940		JANVIER 1941		JUILLET 1940		JANVIER 1941		
	Rh. Chr.	Qualité	Rh. Chr.	Qualité	Rh. Chr.	Qualité	Rh. Chr.	Qualité	
e interne quadriceps G. Pt. Moteur.	7,7	0,39	léger ralentissement			3,4	0,9	normale	0,06 à 0,14
obier antérieur G. Pt. Moteur inf. Pt. Moteur sup. Excit. longitudinale.			gênée par l'œdème			2,9 3,5	0,92 0,44	ralentie ralentie	
S. P. E. creux poplité g. Seuil des péroniers. i péronier latéral gauche Pt. Moteur Excit. longitudinale. enseur propre gros orteil D. Moteur Excit. longitudinale eux fais. du gros orteil. Pt. Moteur.	1,7	0,24	normale			6,5	1,44	ralentie	
	5,7		gênée par l'œdème			4,3 3,2	3,64 3,68	ralentie ralentie	0,16 à 0,32
	7,2					7,1	0,56	normale	
	6,9	3,8	ralentie						
	9,1	2,8	ralentie						
	6	0,58	vive						
	—	—	non obtenue			2	0,12	normale	
Pt. Moteur inf. Pt. Moteur sup. Excit. longitudinale. tibial postérieur chronaxie sensitive	4,7	4,4	ralentie			3,4	0,28	normale	
	3,9	17,6	lente, galvanot						
	2,7	0,64	fournillement choc			2,4	0,64	fournillement choc.	0,40 à 0,70
	—	—	non obtenue			2,5	4,4	assez vive	
eau interne gauche Pt. Moteur s brachial D. ourte portion. joint moteur.	2,7	0,08	normale	1,8	0,08	normale	1,1	0,06	normale

Réaction de Pandy : Legt positive.

Weichbrodt : négative.

Cytologie : 1,4 lymphocytes.

B. W. : H8.

Benjoin : 0000. 22210. 00000.

L'électrocardiogramme est normal.

En résumé les signes sont très frustes et on ne pouvait faire un diagnostic clinique si l'on n'était guidé par la maladie de sa sœur aînée. Les études de chronaxies confirment la nature de la maladie de CHARCOT-MARIE. Elle est ici examinée au début de son évolution, et il est intéressant de noter que le liquide céphalo-rachidien est un peu modifié.

Au point de vue familial, le frère et la sœur ont une autre sœur intermédiaire entre eux deux qui est en parfaite santé et d'un développement intellectuel normal. Le père et la mère sont normaux. Ils ne sont pas consanguins, ils ont tous deux de nombreux frères et sœurs en bonne santé. Aucun cas semblable n'est retrouvé parmi les antécédents.

Etude des chronaxies. — Le frère et la sœur ont, tous les deux, un triple syndrome chronaxique.

1°) Un syndrome de la corne antérieure, caractérisé par une élévation des chronaxies des muscles distaux dans un territoire qui est celui de l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE. Chez la sœur aux membres inférieurs plusieurs chronaxies sont imprenables à cause de l'infiltration des tissus sous cutanés. Le syndrome de dégénérescence est plus important que chez le frère.

2°) Un syndrome pyramidal, caractérisé par une élévation de la chronaxie du pedieux chez la jeune fille, et de l'extenseur propre chez Maurice, qui se mettent en accord avec celle du nerf tibial postérieur. Les chronaxies de l'abducteur du gros orteil sont réduits de moitié chez le jeune homme.

3°) Un syndrome cérébelleux comprenant d'une part l'augmentation de la chronaxie vestibulaire et d'autre part la rupture de l'équilibre des pronateurs et du court supinateur qui explique l'adiadococinésie, et la rupture d'équilibre des muscles antérieurs et postérieurs de l'épaule qui explique le tremblement intentionnel.

Chez le frère le, syndrome est complet. Chez la sœur on ne trouve que la variation vestibulaire et la variation des chronaxies de l'épaule. Elle n'a pas d'adiadococinésie.

Evolution. — Depuis leur entrée à la clinique neurologique le frère et la sœur ont été soumis à un traitement régulier par diélectrolyse calcique. Ils ont reçu quatre séries complètes et éprouvent une amélioration notable subjective. La sœur éprouve plus d'adresse de ses doigts, et le frère marche plus facilement, il n'a plus de tremblement intentionnel.

Les nouvelles mesures de chronaxies aux membres supérieurs montrent une régression notable chez le jeune homme surtout. Il est cependant probable que le traitement épuiera son action et que l'évolution reprendra son cours ultérieurement. Nous n'osons espérer un arrêt définitif du processus de désintégration.

Obs N° 6. — Amyotrophie type CHARCOT-MARIE de caractère familial et dominant. Evolution très lente. Début vers 6 ans. Atrophie portant seulement sur les membres inférieurs chez le malade examiné, mais atteignant les quatre membres chez ses ascendants. Etude des chronaxies.

X... 29 ans, est atteint d'une atrophie musculaire portant sur les deux membres inférieurs.

Depuis toujours il aurait mal marché, mais c'est à l'âge de 6 ou 7 ans que les troubles se sont précisés et ils ont très peu évolués depuis. C'est une forme à tendance très peu évolutive.

Monsieur X... a pu faire ses études et acquérir une solide ins-

truction. Il a fait son service militaire dans un bataillon de dragons portés. Il était gêné pour faire le demi-tour, et jamais il ne put le faire correctement. Il a été également mobilisé au cours de la dernière guerre, et le 3 juin il est blessé par une bombe d'aviation qui tombe sur la maison où il se trouvait. Plusieurs soldats sont tués à ses côtés. Il est transporté sans connaissance à l'hôpital militaire le plus proche. Pendant les jours suivants il a présenté une paraplégie transitoire avec incontinence d'urine. Ces troubles ont disparu actuellement, et il nous affirme marcher comme auparavant.

La marche est un peu troublée. Il y a une légère tendance à l'équinisme et un peu de steppage, surtout à droite. Il ne peut pas, restant sur les talons, soulever la pointe des pieds. Il peut au contraire se soulever sur la pointe des pieds.

Les muscles des jambes sont très atrophiés. Dans la loge antéro-externe, c'est une atrophie presque totale. Dans la loge postérieure, l'atrophie porte surtout sur les deux tiers inférieurs du triceps sural, le tiers supérieur est assez bien développé.

Les cuisses, quoique assez grêles sont cependant nettement plus musclées. Tous les mouvements normaux existent mais sont nettement diminués de force.

Il existe quelques trémulations fibrillaires surtout au niveau des cuisses.

Les réflexes rotuliens sont exagérés des deux côtés, mais surtout à gauche avec tendance polycinétique. Ebauche de chonus à gauche.

Les achilléens sont faibles des deux côtés.

Le réflexe cutané plantaire se fait en extension des deux côtés.

La sensibilité est normale à tous les modes.

Aux membres supérieurs il n'y a cliniquement aucun trouble.

En résumé, atrophie musculaire des membres inférieurs à type CHARCOT MARIE avec réaction pyramidale qui peut provenir soit de cette maladie, soit de la blessure de juin dernier.

La dystrophie présente un caractère nettement familial et dominant. Elle est suivie pendant cinq générations. La plus ancienne concerne deux sœurs qui vivaient au début du dix-neuvième siècle. L'une d'elles eut six enfants, dont cinq furent frappés, 3 garçons et 2 filles.

Le fils aîné (1814-1898) marchait en steppant et était atrophié des quatre extrémités. Il eut une fille saine et un fils né en 1853 qui est amyotrophique des membres inférieurs avec steppage et des mains. L'évolution a été très lente. Il est actuellement âgé de 88 ans et a perdu totalement l'opposition du pouce.

Il eut deux enfants, une fille atteinte aux jambes avec intégrité des mains, la mère de notre malade, et un fils sain dont la descendance est saine.

A la génération suivante nous trouvons notre malade, et un frère aîné, né en 1909, amyotrophique des 4 extrémités. La maladie a débuté vers 6 ans par les jambes très atrophiées aujourd'hui, et depuis quelques années les mains sont atteintes. Il a deux enfants encore jeunes (3 et 2 ans) encore indemnes.

Résumé

I. — Membres inférieurs.

1°) Des deux côtés, les muscles de la cuisse ont leurs réactions qualitatives et leurs chronaxies normales.

2°) Des deux côtés, il y a une dégénérescence partielle dans tous les muscles de la jambe et du pied. Cette dégénérescence est peu accentuée et tous les muscles sauf les muscles plantaires gauches, qui n'ont pas été obtenus, contiennent un nombre important de fibres vives qui révèle l'excitation par le nerf. Cependant, même les fibres vives qui répondent par le nerf ont une légère augmentation de leurs chronaxies et les fibres nerveuses elles-mêmes ont une chronaxie environ double de la normale. D'une manière générale, le côté gauche est plus atteint,

Muscle	Côté droit		Côté gauche		Chr. Norm.	
	Rh.	Chr.	Réaction Qualitative	Rh.		Chr.
Vaste interne du quadriceps. crural. Point moteur.	3,6	0,11	Normale	4,6	0,10	Normale.
Droit interne. Point moteur.	—	—	Normale	4,4	0,04	Normale.
Moyen adducteur. Point moteur.	—	—	Normale.	2,3	0,11	Normale
Jambier Antérieur. Point mot. inférieur.	—	—	Contraction lente.	5,6	0,64	Ralentie, galvanotonique.
Point mot. supérieur.	—	—	Contraction lente.	7	1,32	Ralentie, galvanotonique.
Excitation longitudinale	—	—	Contraction lente.	7,2	2,24	Lente et galvanotonique.
Nerf S. P. E.	—	—	Vive, amplitude faible.	2,9	0,60	Vive, bonne amplitude.
Long péronier latéral. Point moteur.	—	—	lente, non mesurable.	6,4	2,16	ralentie, ampl. diminuée.
Excitation longitudinale.	—	—	lente, non mesurable.	6,6	5,2	Lente et galvanotonique.
Nerf S. P. E.	—	—	vive, amplitude faible.	1,8	0,44	Vive, bonne amplitude.
Extenseur propre du gros orteil. Point moteur.	—	—	lente, non mesurable.	6,9	6,4	Lente, pas de galvanotonus.
Excitation longitudinale.	—	—	id.	—	—	lente, meilleure amplitude que du côté droit.
Jumeau interne Point moteur.	3,5	2,64	ralentie, amplit. assez bonne.	3,4	1,48	un peu ralentie, ampl. ass. b.
Excitation longitudinale.	—	—	—	2,8	1,84	plus lente avec galvanotonus.

0,06
a
0,14

0,16
a
0,32

f. du 1 ^{er} o.	—	—	2,8	4,4	ralentie, ampl. diminuée.	0,40
Point moteur.	—	—	3,6	0,80	id.	a
Excitation longitudinale.	—	—				0,70
Faisceau des 3 ^e et 4 ^e or.						
Point moteur.	—	ralentie, meilleure qu'à g.	3,2	0,17	vive, ampl. diminuée.	
Muscles plantaires.						
Point moteur.	—	ralentie, ampl. diminuée.	—	—	non obtenue avec 20 mm. A.	
Excitation longitudinale.	—	ralentie ampl. diminuée.	—	—		
Nerf tibial postérieur.						
Chronaxie motrice.	—	vive, ampl. diminuée.	—	—	id.	
Chronaxie sensitive.	—	vive, ampl. diminuée.	2,4	0,68	Fourmillement et choc au mi-lieu de la plante du pied.	
Biceps, courte portion.						
Point moteur.	2	Normale.	1,2	0,06	Normale.	0,06
Excitation longitudinale.		Normale.			Normale.	a
						0,1+
Fléchisseur commun						
superf. f. du 3 ^e doigt.	—	Normale.	2,4	0,21	Normale.	0,16
Point moteur.	—	Normale.	—	—	Normale.	a
Excit. longitudinale.						0,32
Court abducteur du pouce.						
Point moteur.	3,2	1,48	2,2	6,4	Ralentie et galvanotonus.	
Excit. longitudinale.	3,2	7,6	1,4	10,4	Lente et léger galvanotonus.	
Extenseur commun.						
f. du 3 ^e doigt.	—	—	2,4	1,12	Vive.	0,40
Point moteur inférieur.	—	—	2,4	0,64	Normale.	a
Point moteur supérieur.	—	—	3,6	5,2	Ralentie.	0,70
Excitation longitudinale.						

dans le domaine du sciatique poplité externe, que le côté droit.

II. — Membres supérieurs.

Aux membres supérieurs, on ne trouve de contractions ralenties et de chronaxies augmentées que dans les muscles de la main et, à un moindre degré, dans le domaine du Radial à l'avant-bras.

D'une manière générale, le côté gauche a des chronaxies plus grandes que le côté droit.

III. — Chronaxie sensitive et réflexe plantaire.

La chronaxie sensitive des nerfs plantaires étudiée à gauche est normale (0,68). Dans l'extenseur propre du gros orteil, dans le long péronier latéral, et dans le nerf S. P. E. on trouve des fibres de chronaxie double de la normale (0,76 - 0,60, 0,44).

Au contraire dans le fléchisseur commun des orteils, on trouve des fibres de chronaxie diminuée (0,17).

On trouve donc les manifestations d'une lésion pyramidale et l'explication du réflexe plantaire en extension. Mais les fibres manifestant la lésion pyramidale sont peu nombreuses et difficiles à mettre en évidence, parce que leurs contractions sont facilement masquées par les contractions ralenties des fibres dégénérées.

Conclusions.

L'examen électrique révèle donc une double lésion pyramidale légère et motrice périphérique. Les altérations périphériques ont la distribution qu'on trouve dans l'atrophie musculaire de CHARCOT-MARIE. Quant à la lésion pyramidale, il est évidemment difficile de dire si elle est due à l'atrophie familiale CHARCOT-MARIE, ou si elle n'est apparue qu'après la blessure de guerre.

OBS. N° 7 (Que nous devons à la très grande obligeance du Docteur BOURGUIGNON). — *Atrophie des extrémités des 4 membres, débutant après une rougeole à 10 ans. Evolution lente. Tableau uniquement moteur et trophique. Abolition des réflexes tendineux. Hérité maternelle probable. Etude chronaxique des quatre membres.*

Y... Georges, 21 ans, étudiant, de race grecque, est atteint d'une atrophie de l'extrémité des quatre membres. Le début très lent et très insidieux, s'est constitué peu de temps après une rougeole, à l'âge de 10 ans. Pendant la convalescence de celle-ci l'enfant avait souffert d'une sciatique double très douloureuse qui n'avait duré que trois jours.

Trois ans plus tard, l'amyotrophie était assez prononcée, et le jeune homme cesse ses leçons de gymnastique. Depuis l'âge de 18 ans on n'a pas observé d'aggravation.

L'atrophie porte sur les muscles de la main des deux côtés et sur le groupe antéro externe de la jambe des deux côtés. La marche se ferait en steppant nu pied. Elle est aidé par un appareil de prothèse qui maintient la plante du pied.

Les réflexes rotuliens, achilléens, olécraniens et radiopériostés sont abolis depuis très longtemps. Il n'y a aucun trouble de la sensibilité, les sphincters fonctionnent normalement.

Le père de ce jeune homme, est médecin. Il pense à une polyomyélite morbilleuse ancienne. DEJERINE et Pierre MARIE qui l'ont examiné croient au contraire à une amyotrophie de CHARCOT-MARIE, d'autant plus que la mère semble avoir été frappée de la même affection. Elle était chétive, les muscles des jambes étaient peu développés et elle avait une scoliose. Elle est morte jeune quand son fils avait 18 mois.

Une étude très complète des chronaxies a été faite par Monsieur BOURGUIGNON.

Muscle	COTE DROIT		COTE GAUCHE		Chronaxie normale
	Rh.	Chr.	Réaction qualitative	Rh. Chr.	Réaction qualitative
Biceps.					
Point moteur.	3,7	0,12	Normale.	0,5	0,08
Excitation longitudinale.	—	—	—	—	—
Long supinateur.					
Point moteur.	4,6	0,12	Normale.	2,6	0,28
Excitation longitudinale.	—	—	—	—	—
Extenseur commun des doigts.					
Faisceau du 3 ^e doigt.	3,9	0,80	Normale.	2,8	0,24
Point moteur.	7	0,76	Normale.	—	—
Nerf.					
Faisceau du 4 ^e doigt.	1,9	1,20	Normale.	2	2,24
Point moteur.	—	—	—	5	4,40
Nerf.					
Nerf radial.			Excitable pour tout son domaine avec une forte intensité.		Excitable avec intensité moindre qu'à droite.
Grand palmaire.					
Point moteur.	—	—	—	3,3	0,32
Fléchisseur sup. des doigts.					
Faisceau du 3 ^e doigt.	2,6	1,20	Normale.		
Point moteur.	4,2	0,80	Normale.		
Nerf.					
Court abducteur pouce.	3,3	38	Forte lenteur. Galvanotonus.	2,8	13
Point moteur.	—	—	Inexcitable avec 15 mA.	—	—
Nerf.					
Nerf Médian (poignet).			Inexcitable avec 15 milliampères		Inexcitable avec 15 milliampères.

Flectisseur profond.									
Faisceau du 4 ^e doigt.									
Point moteur.	0,8	0,32	Normale.	1,7	0,72	Normale.	»		
Excit. longitudinale.	—	—	Normale.	2,1	6,40	Léger galvanotonus.	»		
Nerf cubital.	3,1	0,32	Normale.	—	—	—	»		
Adducteur du 5 ^e doigt.									
Point moteur.	2,8	4,00	Léger galvan., et lég. lentour.	3	2,16	Fort galvanotonus.	»		
Excitation longitudinale.	—	—	Contraction lente.	—	—	—	»		
Nerf cubital.	2,3	0,80	Normale.	3,1	0,88	Contractions vives.			
Nerf cubital (poignet).	—	—	—			Excitable pour tout le domaine sauf l'adducteur du pouce.			
Vaste interne de la cuisse.									
Point moteur.	4,7	0,52	Contractions vives.	3,2	0,12	Normale.	0,06 à 0,14		
Jambier antérieur.									
Point moteur.	6,5	10,00	Lentour.	8,9	3,16	Fort galvan. Amplitude faible.	0,16 à 0,32		
Péroniers.									
Point moteur.			Contraction vive. Faible ampl.			Contraction vive de meilleure amplitude que dans le reste du domaine.			
Excitation longitudinale.			Contraction vive. Faible ampl.						
Ext. commun.									
Point moteur.			Contraction lente.	12	0,26	Contraction vive, ampl. faible.	»		
Excitation longitudinale.			Contraction lente.			Contraction vive, ampl. faible.			
Ext propre gros orteil.			Cont. lente au point moteur.			Contraction vive, ampl. faible.			
Nerf S. P. E.			Excitable pour tout son domaine avec contractions vives de faible amplitude.			Excitable pour tout son domaine avec forte intensité et contractions vives de faible amplitude			
Jumeau interne.									
Point moteur.	3,6	2,32	Contraction vive.	2,2	4	Contraction vive.	0,40 à 0,70		
Adducteur gros orteil.									
Point moteur.	3,2	6,00	Galvanotonus. Amplif. faible.	4,9	5,20	Galvanotonus.	»		
Domaine du S. P. I. à la jambe.									
Excitation longitudinale.	—	—	Contraction vive.	—	—	Contraction vive.	»		
Nerf.	—	—	Contraction vive.	—	—	Contraction vive.	»		

RÉSUMÉ :

1°) Membres supérieurs.

D'une manière générale les lésions sont plus fortes à droite qu'à gauche et plus accentuées aux extrémités qu'à la racine des membres supérieurs.

a) R. D. totale exclusivement dans le domaine du médian à la main droite et dans une partie du même domaine à la main gauche.

b) R. D. partielle dans le domaine du cubital à la main des deux côtés, surtout à droite.

c) Augmentation de la chronaxie dans le cubital à l'avant-bras gauche seulement, et dans le domaine du médian à l'avant bras droit seulement.

d) Augmentation de la chronaxie dans le domaine du Radial des deux côtés, plus forte à droite qu'à gauche pour certains faisceaux et inversement pour d'autres. Le long supinateur n'est légèrement modifié qu'à gauche.

e) Chronaxie normale dans le biceps des deux côtés, le long supinateur droit, le domaine du médian à l'avant bras gauche et le domaine du cubital à l'avant bras droit.

2°) Membres inférieurs.

D'une manière générale, comme aux membres supérieurs, les lésions sont plus accentuées à droite, et plus à la périphérie qu'à la racine.

a) Pas de R. D. totale dans aucun muscle.

b) R. D. partielle dans le domaine du S. P. E. des deux côtés, plus accentuée dans le jambier antérieur que dans le reste du domaine.

c) R. D. partielle plus forte à droite qu'à gauche dans le S.P.I. au pied des deux côtés.

d) Augmentation de la chronaxie sans R. D. dans le S. P. I. à la jambe des deux côtés, et dans le vaste interne droit.

e) Chronaxie normale dans le vaste interne gauche et dans l'extenseur commun des orteils gauche, mais dans ce dernier muscle la rhéobase est très élevée et l'amplitude de la contraction très diminuée, ce qui indique que ce muscle est en état d'atrophie ultime et n'est plus le siège de lésions en activité.

OBS. N° 8 (Communiquée par Monsieur le Docteur BOURGUIGNON). — *Début tardif, évolution lente, frappant les quatre membres. Evolution simultanée d'une maladie de Dupuytren bilatérale et sévère. Etude des chronaxies.*

Monsieur V... Antoine, 75 ans, exerçant une profession libérale, est examiné en 1935 par Monsieur le Docteur BOURGUIGNON. Depuis 1914, se constitue progressivement une atrophie musculaire des membres inférieurs. Sans douleur il est arrivé à l'état actuel, et l'évolution continue.

Il existe une forte atrophie musculaire des jambes et dès avant bras, limitées par les genoux et les coudes. La marche se fait en élargissant le polygone de sustentation et en steppant. Les muscles de la loge antéro-externe sont très diminués de force, ceux de la loge postérieure le sont un peu moins. Aux bras faiblesse des fléchisseurs bilatérale, et gêne moindre des extenseurs.

Les bras, les épaules, ainsi que les cuisses sont restés normaux.

Les réflexes rotuliens, achilléens, le cutané plantaire sont abolis. De même les radiopériostés, les oléocraniens ne réagissent plus.

Il n'y a pas de troubles sensitifs. Il n'y a ni ataxie, ni tremblement intentionnel ni signe de Romberg.

Notons que le tronc du cubital est un peu épaissi des deux côtés.

D'autre part ce malade est atteint d'une rétraction de l'aponévrose palmaire bilatérale. La rétraction des deux mains est très importante, le 3°, le 4° et le 5° doigt sont fléchis à droite. L'index

Muscle	Rh.	Chr.	Réponse qualitative	Chr. normale
Jambier antérieur gauche. Point moteur supérieur.	9,4	1,36	Contraction vive, amplitude très faible.	0,16 à 0,32
Vaste interne de la cuisse gauche. Point moteur.	1,8	2,60	Contraction un peu ralentie.	0,06 à 0,14
Long péronier latéral gauche. Point moteur.	4,8	4,80	Contraction lente sans galvanotonus de faible amplitude.	0,16 à 0,32
Jumeau interne gauche. Point moteur.	3,3	1,40	Contraction nettement ralentie, d'amplitude diminuée sans galvanotonus.	0,40 à 0,70
Muscles de la plante du pied gauche.	8 à 10		Contractions lentes — Mesures impossibles.	
Nerf tibial postérieur gauche. Chronaxie sensitive.	5,2	0,96	Fournillement et choc vers le milieu de la plante du pied.	0,40 à 0,70

est libre, le pouce un peu fléchi. A gauche seul l'index est libre comme du côté opposé. L'évolution a été indépendante de celle de la maladie de CHARCOT MARIE. Le début à droite est apparu vers 1910, tandis que la main gauche n'a été frappée que depuis 1927.

Le malade ne connaît ni parmi ses ascendants, ni parmi ses collatéraux de cas semblables.

Le Docteur BOURGUIGNON après avoir examiné ce malade porte le diagnostic d'amyotrophie CHARCOT-MARIE, que l'examen électrique a confirmé.

OBS. N° 9 (Communiquée par M. le Docteur BOURGUIGNON).

— *Amyotrophie familiale, débutant à 32 ans par les membres inférieurs. Début par des crampes. Signes pyramidaux. Intégrité des membres supérieurs. Etude chronaxique des membres inférieurs, avec vérification d'un signe de Babinski unilatéral.*

Mme F... Rachel, 40 ans, israélite, a commencé à éprouver de la fatigue dans les jambes vers 32 ans, accompagnée de crampes. Elle est obligée de changer de chaussures et de supprimer les talons hauts. L'accentuation se fait lentement, les crampes douloureuses ont disparu vers 36 ans.

Au moment de l'examen, en 1931, la marche est devenue difficile, elle semble talonner. Dans la station debout elle est obligée de piétiner sur place. Il existe un pied creux bilatéral, plus marqué à gauche; les deux jambes sont légèrement atrophiées, le jambier antérieur semble le plus atteint.

La force segmentaire est relativement conservée, mais debout elle ne peut se tenir ni sur les talons, ni sur la pointe des pieds.

Les Réflexes rotuliens existent des deux côtés mais sont très faibles. Les achilléens sont abolis, le cutané plantaire est aboli à droite et paraît en extension à gauche.

Muscle	COTE GAUCHE		COTE DROIT		Chr. norm.
	Rh.	Chr.	Rh.	Chr.	
Vaste interne.	4,9	0,44	2,8	0,48	0,06 à 0,14
Point moteur.		Contraction vive.		Contraction vive.	
Jambier antérieur.	3,8 5,1	0,48 6,8			0,16 à 0,32
Point moteur supérieur.		Contraction vive.			
Excitation longitudinale.		Contraction nettement ralentie.			
Nerf tibial postérieur.	3,3	1,44	2,5	1,28	0,40 à 0,70
Chronaxie sensitive.		Fourmillement jusqu'au bout du gros orteil.		Fourmillement jusqu'au bout du gros orteil.	
Extenseur propre du gros orteil.	5,1	1,24	4,8	6,4	0,16 à 0,32
Point moteur.		Contraction très légèrement ralentie.		Léger ralentissement de la contraction.	
Abducteur du gros orteil.		Contraction un peu lente.	5,9	1,44	»
Point moteur.				Contraction un peu moins vive que normalement.	
		—		—	
		Cutané plantaire en extension.		Cutané plantaire en flexion.	

Aux membres supérieurs, il n'y a pas d'atrophie, mais les réflexes cubito-pronateurs et olécraniens sont très vifs. Le radiopériosté est symétrique et vif.

Le diagnostic d'atrophie CHARCOT MARIE est confirmé par l'examen électrique.

Nous n'avons pas de renseignements sur l'état de santé des parents de cette malade, mais plusieurs de ses frères et sœurs sont frappés de la même dystrophie.

Un frère aîné de 45 ans est bien portant.

Notre malade est la seconde enfant.

Un frère de 31 ans, a vu les mêmes troubles débiter à 28 ans, et ils évoluent plus rapidement, avec des crampes douloureuses également.

Une sœur de 25 ans croit éprouver de la faiblesse dans les jambes, mais tout diagnostic est encore impossible.

Enfin une sœur de 22 ans est en bonne santé, mais au dessous de l'âge dangereux.

OBS. N° 10. — *Amyotrophie du type CHARCOT MARIE sporadique. Examinée près du début de l'évolution, et n'atteignant que les membres inférieurs, chez un homme de 41 ans déjà porteur d'une luxation congénitale de la hanche gauche.*

Monsieur M... Georges, commerçant 41 ans.

Est envoyé à la clinique neurologique, par son médecin. Ce malade est atteint d'une luxation de la hanche gauche ancienne, et depuis deux ans apparaît une atrophie bilatérale des muscles des membres inférieurs.

La luxation de la hanche paraît congénitale. Il a marché à 18 mois. Dans sa première enfance la marche était oscillante, et il ne pouvait pas courir, mais la luxation ne fût reconnue qu'à l'âge de 30 ans, il ne fut pas traité.

Actuellement, la mobilité anormale de la hanche, son indolence, l'ascension du grand trochanter au dessus de la ligne de Nelaton-Roser, le raccourcissement de 4 centimètres du membre inférieur gauche, permettent de confirmer le diagnostic de luxation de la hanche, appuyé d'ailleurs par la radiographie.

L'amyotrophie est d'apparition récente. Jusqu'au début de 1938, il n'éprouvait aucune gêne fonctionnelle, et il conduisait des camions très lourds. La première gêne est une impossibilité de rester debout immobile d'une façon prolongée. Une sensation de faiblesse dans les tibiotarsiennes l'empêche de se retenir pour ne pas tomber, et il doit piétiner sur place.

Il se plaint également de fatigue à la marche. Elle devient difficile sur un terrain inégal. Par contre, il n'éprouve pas de difficultés pour conduire sa voiture, il peut manœuvrer les pédales, car l'extension est bien conservée.

Depuis 18 mois, les muscles des jambes ont diminué de volume. Il n'a jamais souffert et n'éprouve aucune sensation anormale au niveau des mains. Son médecin craignait une compression de la queue de cheval lorsqu'il nous l'envoya.

A la marche, ce qui prédomine, c'est une grosse claudication expliquée par la luxation de la hanche, mais on voit également que le malade steppe.

Couché, la force musculaire segmentaire montre un gros déficit de certains groupes musculaires des membres inférieurs.

L'extension du gros orteil est abolie des deux côtés. Celle des autres orteils est presque nulle. La flexion dorsale du pied est à peu près impossible.

La flexion des orteils se fait sans force. L'extension du pied est conservée, mais elle est maintenant diminuée.

L'abduction et la rotation externe du pied en dehors, sont encore possibles à gauche et impossibles à droite.

Le flexion de la jambe sur la cuisse est diminuée, surtout à gauche. L'extension est normale. Les mouvements de la cuisse sur

le bassin sont tous normaux à droite. A gauche l'examen est gêné par la luxation, mais la musculature paraît en bon état.

En résumé les muscles de la loge AE et les péroniers semblent les plus atteints et ce de façon à peu près symétrique.

Au repos, les pieds se placent en léger varus équin. Ils oscillent et sont ballants.

Aux membres supérieurs la force musculaire est partout normale, les muscles de l'éminence thenar et les interosseux en particulier paraissent normaux.

Une atrophie musculaire semble expliquer ces troubles moteurs. Chez cet homme bien musclé, de constitution athlétique au niveau du torse et des membres supérieurs, les mollets sont grêles. Les muscles de la loge antéro externe de la jambe sont atrophiés. Le triceps sural est moins touché.

L'amyotrophie est plus marquée à gauche, sans doute à cause de la luxation ancienne.

Notons des *tremulations fasciculaires* presque permanentes dans le muscle biceps crural droit.

Les réflexes achilléens sont abolis, les rotuliens sont normaux, les tibio-fémoraux postérieurs sont aussi normaux. Le cutané plantaire est en flexion, le médioplantaire est normal.

Les crémastériens, les cutanés abdominaux sont normaux.

Aux membres supérieurs les réflexes sont partout normaux.

Le réflexe idiomusculaire est conservé dans les jumeaux, à la loge antéro externe, on ne trouve qu'une faible réponse dans l'extenseur commun.

Au point de vue sensitif, faisons remarquer et insistons sur le fait que ce malade ne s'est jamais plaint de douleurs, n'a jamais éprouvé ni crampe, ni fourmillement. Il n'y a pas de douleurs à la pression des masses musculaires.

Objectivement, la sensibilité superficielle est normale. La douleur est bien perçue. Il existe des deux côtés une zone d'anesthésie à la chaleur sur une aire en forme de semelle débordant sur le

bord externe et la moitié externe de la face dorsale des deux pieds.

La sensibilité osseuse est conservée, de même que la sensibilité profonde. Le sens stéréognostic est normal aux deux mains.

Il n'y a pas de signe de Romberg.

Enfin il existe quelques troubles vasomoteurs, les jambes et les pieds sont froids, le malade en a conscience, mais ne s'en plaint pas. La peau est d'aspect normal, mais la sudation est exagérée.

Il n'y a pas de troubles de la série cérébellovestibulaire, pas d'incoordination, pas de troubles sphinctériens. Les paires crâniennes sont toutes normales, le psychisme est normal, l'état général excellent.

La ponction lombaire, (8 juillet 1939).

Liquide clair,

Albumine 0 gr. 40.

Réaction de Pandy : positive.

Réaction de Weichbrodt : négative.

Cellules : 0,6 lympho p. mm³.

B. W. H8.

Benjoin : 00000 22210 00000 T.

L'interrogatoire du malade nous apprend peu de choses au sujet de ses antécédents. Il eut la rougeole et la coqueluche dès la première enfance. Il n'a pas d'antécédents vénériens, et aucune cause d'intoxication qui pourrait expliquer une polynévrite, en particulier il n'y a pas d'éthylisme, bien qu'il soit épicier et détaillant en vin depuis 2 ans dans le Calvados.

Sa femme est en bonne santé. Il a deux fillettes de 8 1/2 et 6 1/2.

Il est lui-même l'aîné de 3 enfants. Un frère est bien portant, une sœur est atteinte d'une autre dystrophie héréditaire, elle est albinos.

Du côté maternel les ascendants sont indemnes d'amyotrophie.

Du côté paternel nous sommes dépourvus de renseignements. Le père a disparu à 27 ans, donc avant l'âge d'apparition de la maladie chez son fils. Le grand-père paternel était en bonne santé.

Urée : 0,41.

Electrocardiogramme : normal.

OBS N° 11. (Due à l'obligeance du Docteur SIGWALD ancien chef de clinique neurologique). — *Amyotrophie sporadique, frappant d'emblée les 4 membres. Début à 11 ans. Absence de troubles sensitifs. Amélioration subjective par le glycocolle.*

Micheline T..., étudiante, 16 ans, avait toujours été bien portante jusqu'à l'âge de 11 ans. Elle avait marché à 13 mois, elle jouait et courait comme les enfants de son âge. En 1934, elle s'aperçoit au cours d'une leçon de gymnastique qu'elle est incapable de se soulever sur la pointe des pieds. La marche commence à être un peu gênée, elle a du mal à relever les pieds, elle butte et tombe, mais elle n'éprouve aucune douleur. Les jambes deviennent plus frêles; on tente des massages et de la gymnastique sans résultats.

En septembre 1936, elle vient consulter à la clinique neurologique où elle est examinée par le Docteur SIGWALD. Il trouve une atrophie de la loge antéro-externe et des triceps suraux avec diminution de force correspondante. Les achilléens sont abolis, à la marche elle steppe, surtout à droite.

L'atteinte des mains est commençante au niveau des éminences thenard. Les réflexes sont conservés aux membres supérieurs.

Un examen électrique qualitatif à cette époque montre une dégénérescence partielle dans tous les muscles des mains des deux côtés, une dégénérescence partielle légère dans les extenseurs des doigts à droite. Les réactions qualitatives sont normales partout ailleurs.

Aux membres inférieurs une dégénérescence presque totale se retrouve dans tous les muscles de la loge antéroexterne des deux côtés. La dégénérescence est plus légère dans le territoire du sciatique poplité interne des deux côtés, et partout ailleurs les réactions sont normales. La réaction myotonique n'a été trouvée nulle part.

La malade est soumise au traitement par le glyocolle, elle en prend 10 grammes par jour. Aussitôt elle ressent une impression subjective d'amélioration. Elle marche plus facilement, se trouve améliorée et ne tombe plus. Depuis cette époque elle prend régulièrement du glyocolle pendant un mois sur deux, et pendant les intervalles elle tente d'autres thérapeutiques. Vitamine B à haute dose, cystéine, mais elle affirme que seul le glyocolle est efficace.

Nous la revoyons le 5 juillet 1939. L'atrophie prédomine sur les loges antéroexterne des deux jambes, mais les muscles du mollet sont également atrophiés. La mensuration est de 16 cm. au cou de pied, 25 cm. au mollet à 12 cm. de la pointe de la rotule, et de 33 centimètres à la cuisse juste au dessus de la rotule.

L'extension des orteils et la flexion dorsale du pied sont impossibles des deux côtés. La force de flexion des orteils et d'extension des pieds est relativement conservé. Les mouvements de la jambe sur la cuisse et de la cuisse sur le bassin sont normaux.

Aux membres supérieurs les éminences thenar et les interosseux sont atrophiés. La flexion et l'extension des doigts a conservé sa force. Les deux interosseux externes sont très atrophiés, leur contraction est impossible, les deux interosseux internes peuvent encore se contracter légèrement. L'opposition du pouce est bonne mais se fait sans force. Les mouvements de la main sur le poignet, de l'avant bras sur le bras, de pronation et de supination sont normaux.

La marche se fait en steppant. Elle est très facilitée par des chaussures orthopédiques qui maintiennent les pieds en bonne position. L'impotence fonctionnelle des mains semble faible en com-

paraison avec l'importance de l'atrophie. Elle joue du piano, elle peut coudre et écrire sans difficulté.

La sensibilité est normale à tous les modes, les vibrations du diapason en particulier sont bien perçues. Les fonctions cérébrales sont normales. Les paires crâniennes sont normales.

Les muscles du tronc et de la face sont intacts.

Le psychisme est normal, cette jeune fille est intelligente, elle prépare actuellement son brevet, et est bien placée dans sa classe. C'est même une excellente élève.

A l'examen somatique on trouve quelques troubles du rythme cardiaque. L'électrocardiogramme ne montre pas de forte anomalie. L'espace PR est un peu allongé, le complexe auriculoventriculaire est croché au sommet R.

Elle se plaint de quelques troubles digestifs depuis très longtemps, tendance à la diarrhée, aggravée par les écarts de régime. Elle ne supporte pas les œufs.

Dans les antécédents de cette jeune fille nous ne trouvons pas de faits importants. Née à terme après une grossesse normale, élevée au sein jusqu'à un an, elle eut à 3 ans la coqueluche puis la rougeole, et les oreillons à 6 ans.

La réaction de Wasserman est négative dans le sang.

La ponction lombaire donne les résultats suivants :

Liquide clair — Tension 17.

Albumine : 0,25.

Réactions de Pandy et de Weichbrodt. Négatives.

Cellules : 0,9 par mm³.

Wasserman : H8 (négative).

Benjoin : 00000 02222 10000 T.

Cette forme semble sporadique, aucune affection semblable n'est connue des parents dans leur famille.

OBS N° 12. — *Amyotrophie familiale, frappant les quatre membres, débutant vers la huitième année et d'évolution très lente. Impotence très modérée permettant une vie active. Pas de troubles sensitifs. Réflexes diminués ou abolis.*

Monsieur B... Henri, 58 ans, nous est envoyé par le Docteur AUZEPY, qui a découvert l'amyotrophie à l'occasion de l'examen systématique des ouvriers en chômage.

Le début de l'atrophie est très ancien, et très insidieux. Vers 8 ou 9 ans, il se souvient que ses camarades l'accusaient de « tirer la jambe ». Vers 12 ans, une gêne légère des mains est apparue, la fonte musculaire s'est constituée lentement, et à 20 ans elle était assez marquée pour le faire dispenser du service militaire. Depuis une dizaine d'années il n'a pas observé d'accentuation.

En 1928 il contracta une typhoïde, en 1930 une pneumonie. Ces deux maladies n'ait pas eu d'influence aggravante.

L'atrophie porte surtout sur les membres inférieurs. Les deux pieds sont excavés profondément. Le dos du pied présente une cambrure exagérée, avec équinisme, et le pied — à gauche surtout — a tendance au varus. Les orteils sont tous en griffe, la première phalange en extension légère, les autres en flexion maximum. Pieds typiques de CHARCOT-MARIE.

Les jambes sont très émaciées. Les muscles de la loge antéro-externe sont presque inexistantes. Les muscles du mollet très amaigris, mais il subsiste un fuseau contractile à la partie supérieure du mollet. Les cuisses sont presque normales. Une ébauche d'atrophie est cependant certaine, et on devine la limite en jarrettière au tiers inférieur des cuisses. L'aspect est symétrique.

Aux membres supérieurs, les espaces interosseux dorsaux sont excavés. Le premier interosseux semble disparu. A la paume de la main les éminences thenar et hypothenar ont disparu. C'est la main plate. Les doigts ne présentent pas de rétraction sauf le cinquième à gauche qui ne peut s'étendre complètement, retenu par une bride fibreuse, il rappelle l'aspect de la maladie de Dupuytren.

Les avant bras sont modérément atrophiés dans la moitié inférieure de la loge antérieure. Les bras sont normaux, ainsi que les deux ceintures scapulaires et pelviennes. La musculature du tronc est intacte.

La *motilité* est fonction de cette amyotrophie. Tout mouvement des orteils est impossible. Le pied peut être étendu, sa flexion dorsale est impossible. Par contre, l'extension et la flexion de la jambe sont intégralement conservés, ainsi que les mouvements de la cuisse.

La station debout est gênée nu-pied, instabilité qui tend à faire piétiner sur place. Chaussé, il est beaucoup plus solide. La marche se fait en steppant, et en écartant légèrement les jambes. Il ne fatigue pas en marchant, et, en juin 1940, il a fait avec sa famille 150 kilomètres à pied au cours de l'exode.

Aux mains, il est gêné pour l'opposition du pouce, et les mouvements délicats des doigts. Il peut cependant s'habiller, boutonner ses vêtements, lacer ses chaussures, lentement sans aucune aide. L'écartement des doigts en éventail est impossible. Mais la force des fléchisseurs et des extenseurs est conservée, et il leur doit d'avoir pu continuer son métier fatigant d'ouvrier ajusteur dans une usine d'armement jusqu'à la fin de la dernière guerre. Il n'est en chômage que depuis la fermeture de son usine, et ne demande pas à être soigné. Il ne se considère pas comme malade.

Les mouvements de flexion, d'extension de la main, de pronosupination sont normaux, ainsi que ceux du bras et de l'avant-bras.

La *sensibilité* objective est normale, superficielle et profonde à tous les modes. Il perçoit normalement le diapason. Subjectivement il n'eut jamais ni crampes ni douleurs. Simplement, après une longue marche il se plaint de l'articulation sous-astragalienne gauche. Douleur due à la laxité articulaire à ce niveau.

La *reflectivité* tendineuse. Les R. achilléens et rotuliens sont abolis des deux côtés. Aux membres supérieurs les ostéopériostés du poignet sont abolis, les tricipitaux sont normaux. Le cutané plan-

taire est aboli. Le crémasterien et les cutanés abdominaux sont normaux.

Il n'y a ni ataxie, ni troubles cérébelleux, ni troubles sphinctériens.

Il existe de fines *secousses fibrillaires* aux avant-bras dans les supinateurs et à la partie supérieure des deux cuisses.

Il n'y a pas de troubles vaso-moteurs.

Les nerfs craniens sont normaux.

L'acuité visuelle est bonne. Les pupilles sont normales et réagissent bien à la lumière et à la distance.

Le psychisme est normal.

En résumé, c'est un tableau d'amyotrophie CHARCOT-MARIE qui se complète par une histoire familiale.

La mère de notre malade avait des pieds et des mains semblables. Elle est originaire du Poitou. Il est impossible de remonter plus haut dans la généalogie. Cette femme est morte à 65 ans d'un cancer gastrique.

Le père était en bonne santé. Ils eurent sept enfants. Notre malade est le second. Le septième un garçon de 47 ans est également frappé, et paraît-il à un degré plus accentué. Il cultive une ferme au Poitou.

Notre malade à 2 fils de 30 et 28 ans, sans enfants. Ils sont indemnes tous les deux. Son frère malade a deux enfants vivants plus jeunes de 7 ans et 8 ans encore indemnes. Il en a perdu deux autres en bas âge.

Enfin B... eut trois autres frères normaux et deux sœurs normales, dont les descendance sont également normales. Le détail en est représenté sur l'arbre généalogique.

OBS. N° 13. — *Amyotrophie du type familial frappant les quatre membres. Evolution précoce et à début rapide. Gros trou-*

bles fonctionnels. Troubles sensitifs des extrémités. Atrophie en cours.

A... Marie, née en 1901, a été admise à la Salpêtrière du 10 octobre 1925 au 13 mai 1937. Nous l'avons réexaminée en janvier 1941.

L'affection a débuté à l'âge de 4 ans par les membres inférieurs. L'année suivante sont apparus les premiers signes aux membres supérieurs, mais l'évolution fut très lente. Elle suivit l'école, et se souvient qu'à cette époque elle ne pouvait courir.

Aux membres inférieurs, l'amyotrophie entraîna un double pied bot qui fut corrigé en 1909 par une double intervention chirurgicale qui fixa les deux pieds en bonne position. Ils ne se sont pas déformés depuis, mais l'amyotrophie a lentement progressé et vers la vingtième année, elle était constituée à peu près telle que nous la voyons actuellement. Elle ne s'est jamais fixée. Elle évolue toujours sans à-coup, mais la malade nous dit qu'il faut un espace de dix années pour apprécier désormais une variation sensible.

Les deux pieds sont petits, et la malade ne chausse que la pointure de 33. La voûte plantaire est un peu excavée, mais l'atrophie musculaire est surtout visible au niveau des muscles de la jambe, loge A. E. et loge postérieure, il n'y a plus aucun modelé, et les muscles paraissent réduits à un état lamellaire.

Aux deux cuisses, l'atrophie remonte jusqu'à la moitié de la cuisse, où elle se termine brusquement en jarretière. Ici encore l'atrophie porte à la fois sur les muscles antérieurs et postérieurs.

La motilité est très troublée. Impossibilité de remuer les orteils, les mouvements de la tibio-tarsienne sont également abolis. La flexion et l'extension de la jambe se font sans force, et sont aussi altérées l'une que l'autre. Par contre les mouvements de la hanche sont tous possibles avec une force normale.

Aussi la station debout sans appui est impossible, la malade s'écroule. Elle peut se maintenir si elle trouve un soutien, le dossier d'une chaise par exemple, mais en pratique, elle se sert de deux béquilles pour marcher et le déplacement des pieds s'accompagne d'un fort steppage.

Aux membres supérieurs l'atrophie est également très accentuée. Les deux mains sont applaties, il n'y a plus ni éminence thenar, ni éminence hypothenar. Les doigts sont demi-fléchis, la première phalange restant dans le plan de la paume de la main. Le pouce est en abduction légère, et a perdu presque toute sa motilité. L'adduction et l'opposition aux autres doigts est impossible. L'écartement des doigts en éventail est impossible.

Elle ne peut étendre complètement les quatre derniers doigts, et la flexion est aussi incomplète et sans force.

Les deux mains sont tombantes vers la face palmaire. Les extenseurs du poignet sont nuls. Les fléchisseurs sont très faibles. La pronation se fait sans force. Les supinateurs, par contre, ont conservé leur force.

Aux deux avant-bras, l'atrophie porte sur les loges antérieure et postérieure, et les muscles sont aussi réduits qu'aux membres inférieurs.

Les deux bras sont intacts, le biceps et le triceps sont même très développés et vigoureux, enfin la ceinture scapulaire et le tronc sont normaux, compte tenu de la petite taille de la malade.

L'énoncé des mouvements impossibles aux doigts et aux mains, donne l'impression d'une très grosse impotence fonctionnelle. Il n'en est rien. Usant de tous les muscles qui subsistent, cette jeune femme parvient, à l'aide de petits mouvements acquis par l'habitude et qu'elle ne peut expliquer, à faire tous les mouvements usuels. Elle s'habille, boutonne ses vêtements, se coiffe, se chausse sans l'aide de personne. Elle vit seule chez elle, et parvient malgré les difficultés actuelles de la vie à effectuer tous les travaux ménagers et à faire sa cuisine. L'écriture est toujours possible. Elle serre le porte-plume entre les métacarpiens et le mouvement de l'écriture est surtout réalisé par la racine du membre.

Il est quelques mouvements cependant qui sont difficiles, l'épluchage des légumes, par exemple. Enfin, depuis une dizaine d'années, elle ne peut plus coudre, l'aiguille est un objet trop fin pour être maintenue dans ses doigts malhabiles.

Des contractions fibrillaires étaient observées dans les muscles des bras pendant la première partie du séjour de la malade à la Salpêtrière. Elles ont disparu actuellement.

Les reflexes rotuliens sont abolis. Les achilléens également, mais leur recherche est perturbée par l'intervention ancienne sur la tibiotarsienne. Le reflexe cutané plantaire est aboli des deux côtés.

Les oléocraniens sont conservés, les reflexes du poignet sont abolis.

Il n'y a pas de troubles importants de la sensibilité objective, le tact montre une hyperesthésie des téguments de la face dorsale des deux pieds. A la piqure il y a un gros retard, une ou deux secondes, avant la perception, qui est émoussée jusqu'à la partie moyenne de la jambe. Le sens thermique est assez bon, nous ne trouvons que quelques erreurs aux deux pieds.

Le sens des attitudes est conservé. La perception des vibrations du diapason est abolie jusqu'au genou.

Aux deux mains, la sensibilité est presque normale, un peu d'hypoesthésie des doigts en constitue le seul trouble. La stéréognosie est normale.

La malade est sensible au froid, mais ce facteur physique n'a pas une influence aussi tranchée que dans les observations de DAWIDENKOW. Les mains plongées dans l'eau froide bleuissent et deviennent douloureuses, mais ne perdent pas toute motilité.

Nous terminerons cette description des membres en insistant encore sur l'importance des troubles vasomoteurs dans cette observation. Les deux pieds sont rouges violacés et très froids, les téguments redeviennent normaux au niveau de la partie moyenne de la jambe. Remarquons que les territoires des troubles sensitifs et vaso-moteurs sont les mêmes.

Les deux mains sont également rouges et très cyanosées, et ce fait s'estompe au niveau du tiers inférieur de l'avant-bras.

L'examen électrique qualitatif (1 novembre 1932), montre aux

deux membres inférieurs une réaction de dégénérescence partielle dans tous les muscles innervés par le sciatique poplité externe et par le sciatique poplité interne. Les réactions sont sensiblement normales dans les muscles de la cuisse. Aux deux membres supérieurs, il existe une atrophie considérable mais incomplète des muscles thenar, les fibres qui subsistent présentent des contractions normales.

Les paires crâniennes sont toutes normales.

Au point de vue visuel, l'acuité a baissé depuis un an, elle est de deux dixièmes actuellement. Elle s'en plaint peu. La motilité est bonne, les pupilles sont normales et réagissent à la lumière et à la distance. L'examen du fond d'œil montre une atrophie optique bilatérale à bords nets, avec scotome central. Le champ visuel est normal.

Le psychisme est intact. Elle gagne sa vie en écrivant des livres pour aveugles.

L'histoire de la famille de Mademoiselle A... est brève.

Son père était en bonne santé. Il est mort à 66 ans d'un coma hémiplegique. Il était de souche bretonne et sa famille est perdue de vue.

Sa mère est morte à 42 ans, alcoolique invétérée. Notre malade n'avait que six mois lorsqu'elle perdit sa mère. Il semble que ce soit elle qui ait transmis la tare à sa fille. Depuis longtemps elle avait de la difficulté de la marche, et était maladroite de ses mains. Marie A... n'a pas d'autres renseignements sur la santé de sa mère, et cette femme était une enfant trouvée élevée par l'Assistance publique de Paris.

Il y eut quatre enfants dans cette famille. L'aînée était une fille morte à la naissance. Le second est un garçon mort à 18 mois, le troisième un garçon mort à la naissance. Notre malade était la quatrième et a seule survécu.

OBS. N° 14. — (Que nous devons à la très grande obligeance de M. BOURGUIGNON). — *Forme débutant à 45 ans par les membres inférieurs, et atteignant les mains au moment de la prise de l'observation. Forme trophique et douloureuse. Reflexes conservés.*

R... Eugène, 51 ans, vient consulter pour une amyotrophie datant de 5 ou 6 ans. Le début très progressif ne peut être précisé. Le malade est tombé plusieurs fois en marchant, il perdait son assurance, et vers 48 ans, il s'aperçut qu'il steppait. Depuis l'âge de 49 ans, il éprouve quelques douleurs en fin de journée. Elles sont localisées aux deux jambes et ne dépassent pas les genoux. Ce sont des sensations de tiraillement et de brûlure, peu intenses, mais « exaspérantes ».

Depuis un an il éprouve une gêne légère des membres supérieurs, localisée aux mains. C'est une sensation d'avoir les mains lourdes.

Le docteur SOUQUES qui a examiné ce malade a fait le diagnostic d'atrophie CHARCOT-MARIE.

Il y a une amyotrophie très marquée du groupe antéro-externe de la jambe des deux côtés. Le jambier antérieur est le plus atteint. Les muscles postérieurs semblent intacts. A la cuisse il n'y a qu'une légère diminution de volume des quadriceps, surtout pour le vaste interne à droite.

Tous les mouvements volontaires existent, sauf pour relever les pieds. La contraction du jambier antérieur fait totalement défaut à droite et est ébauchée à gauche. Il en résulte à la marche un steppage très net.

Les reflexes rotuliens et achilléens sont normaux et égaux des deux côtés. Le cutané plantaire se fait en flexion. La sensibilité objective est normale à tous les modes des deux côtés. Les réactions pupillaires sont normales.

Le malade ne connaît pas d'autres cas semblables dans sa fa-

mille. Ses parents sont morts vers 80 ans sans avoir été malades. Il a un frère de 58 ans, une sœur de 65 ans, bien portants, et deux enfants de 13 ans et 3 ans, normaux.

OBS. N° 15. — *Amyotrophie débutant par les mains chez une femme de 48 ans et respectant encore les membres inférieurs. Début par des troubles sensitifs. Tremblement fasciculaire.*

Madame D... Juliette, 48 ans, est venue consulter pour une atrophie musculaire bilatérale des mains progressant depuis un an.

Cette femme qui travaillait à la fabrication de l'eau de Javel, manipulait de l'acide chlorhydrique lorsqu'elle ressentit des fourmillements dans le pouce, l'index et le médius gauche, se répétant chaque jour et s'accompagnant de raideur des doigts. Elle cesse son travail sans remarquer d'amélioration, et deux mois plus tard elle découvre un début d'atrophie de l'éminence thenar. Progressivement la force diminue dans la main gauche, les mouvements de préhension deviennent pénibles et fatigants.

Six mois plus tard les mêmes phénomènes apparaissent à droite, avec des fourmillements puis une diminution de force, et une atrophie qui devient symétrique.

Depuis la même époque la malade se plaint de crises de raideurs de la main gauche. Deux ou trois fois par jour, précédés de fourmillements, les doigts sont d'abord animés de petits tremblements de petite étendue pendant quelques minutes, puis ils se raidissent en extension. La fin de la crise est annoncée au bout de quelques minutes par une disparition des fourmillements et l'arrivée de sueurs sur toutes les phalanges des trois premiers doigts. La main droite n'a jamais eu de troubles semblables.

Notons encore que l'ensemble de ces troubles coïncide avec l'apparition de la ménopause, qui s'est accompagnée de vertiges, de quelques palpitations, de bourdonnements d'oreilles, et d'un peu d'amblyopie avec mouches volantes.

L'examen montre une atrophie musculaire des deux mains à peu près symétrique. L'éminence thenar à peu près disparue laisse voir la saillie de la tête du premier métacarpien. Le pouce se maintient sur le même plan frontal que les autres doigts et même un peu en arrière. Le premier espace interosseux est excavé, et tous les espaces sont creusés aussi bien à la paume qu'à la face dorsale, cette atrophie predomine à la main droite. L'éminence hypothenar est déprimée et flasque.

Les deux éminences thenar sont animées de tremblements fasciculaires qui impriment de légers mouvements aux pouces.

Le pouce peut se placer en abduction, en flexion et en opposition avec l'index et le médus. Il ne peut rejoindre les deux derniers doigts. Les autres doigts ont gardé la flexion, l'extension, l'écartement, et l'adduction, mais le cinquième ne peut se mettre en flexion complète. La force d'extension paraît conservée, par contre la préhension est diminuée et ne dépasse pas 2 au dynamomètre.

Au niveau des autres segments des membres supérieurs tous les mouvements sont possibles, mais l'atteinte des muscles de l'avant-bras, qui ne se traduit pas encore par une amyotrophie visible donne une grosse passivité des mouvements des mains. A la racine des membres la force est conservée.

Le reste du corps ne montre aucune atrophie musculaire. Aux deux pieds on trouve une tendance à la déformation en varus, mais la force est conservée et la musculature semble intacte.

Les *reflexes* ostéotendineux sont vifs et exagérés, stylo radial, radio pronateur, olécranien, cubitopronateur, surtout à gauche. Aux membres inférieurs, les rotuliens, achilléens, tibiofemoraux postérieurs sont aussi exagérés.

Les cutanés plantaires se font en flexion, les cutanés abdominaux sont normaux.

La *sensibilité* subjective est perturbée, nous l'avons vu, mais objectivement, elle est normale à tous les modes, superficiels et profonds.

Il n'existe aucun trouble dans le domaine des nerfs craniens.

Les reflexes cornéens, pharyngés, velopalatins sont normaux, la parole, la déglutition sont parfaites, et la motilité de la langue et du voile est indemne.

Les pupilles sont égales, normales, et réagissent à la lumière.

L'examen somatique ne montre qu'une hypertension modérée à 17-9 avec un souffle systolique de la base. L'aspect radiologique du cœur et de l'aorte est normal.

Ponction lombaire. — Liquide clair, albumine 0 gr. 22. Réactions de Pandy et de Weichbrodt négatives. 1,8 lymphocyte par mm³. Réaction de Wasserman négative (H8). Benjoin colloïdal: 00000 22221 00000 T.

Antécédents. — Cette malade eut la variole à l'âge de 14 ans. Elle a trois enfants en bonne santé et encore jeunes.

Elle eut 15 frères et sœurs dont 10 sont morts très jeunes ou avant terme. Ses parents n'étaient pas atteints d'atrophie musculaire, mais une sœur de sa mère a fait, vers la trentième année, une atrophie musculaire débutant par les mains et exactement superposable à la topographie de sa nièce. La fonte musculaire s'étendit ensuite aux avant-bras et aux jambes, mais il n'y eut jamais de signes protuberantiels. Elle est morte à 50 ans.

Discussion diagnostique. — Le diagnostic d'amyotrophie CHARCOT-MARIE n'est pas certain chez cette malade qui est vue près du début. Il peut s'agir d'une sclérose latérale amyotrophique au début. Mais la coexistence dans la même famille d'une tante qui a fait au même âge une amyotrophie évoluant pendant vingt ans sans signes bulbaires et semblant bien être une amyotrophie CHARCOT-MARIE nous incite à penser que chez notre malade le même diagnostic peut être envisagé.

OBS. N° 16. — *Amyotrophie CHARCOT-MARIE d'évolution classique avec atrophie optique.*

Monsieur Da... Henri. — Il s'agit d'un homme observé succes-

sivement à la Salpêtrière en 1918, en 1923 et en 1924 pour des troubles apparus chez lui en 1913, à l'âge de 10 ans. Ils furent d'emblée caractérisés par une déformation du pied droit « qui se tournait en dedans » ainsi que par une déformation du pouce droit qui, selon l'expression du malade, devenait plus saillant. En 1918, on pouvait faire à la clinique de la Salpêtrière le diagnostic d'amyotrophie CHARCOT-MARIE. On notait que l'amyotrophie était plus importante au niveau de la jambe droite et de la main droite.

Il est à noter chez ce malade qu'il n'y a aucun antécédent et qu'ici le caractère familial et héréditaire est absent.

En janvier 1924, les caractères de la maladie s'étaient précisés et la déformation distale des membres avait pris un caractère absolument symétrique. Chez ce malade qui représente un cas typique, il fut possible de préciser une acuité de 2/10 des deux côtés. Le champ visuel était rétréci pour les couleurs au niveau de l'œil droit portant sur le vert et le rouge. La papille droite avait un aspect névritique, rouge hyperhémisée avec effacement de l'anneau scléral et du contour papillaire, surtout dans le segment nasal supérieur et inférieur de la papille. (Examens faits par M. LAGRANGE).

DEUXIEME PARTIE

ETUDE CLINIQUE

CHAPITRE I

ETIOLOGIE

La fréquence de la maladie a été diversement interprétée. Le nombre total des cas publiés est voisin de 500. Tous les neurologistes en ont publié. Elle n'est cependant pas très fréquente, en vingt années, les archives de la Clinique neurologique de la Salpêtrière nous indiquent que ce diagnostic fut posé une vingtaine de fois.

La répartition ne semble pas homogène. Il semble qu'en certains pays des familles prolifiques ont multiplié la maladie. La province de Cagliari en Sardaigne (de LISI, PINTUS), la Silésie (BOETERS), l'Ecosse (FINDLAY) semblent particulièrement fertiles en belles observations.

L'amyotrophie de CHARCOT-MARIE se rencontre dans toutes les parties du monde. Dans la race blanche, les exemples sont nombreux en France, en Allemagne, en Angleterre, en Italie, en Espagne, en Russie, en Turquie et dans les deux Amériques. La fréquence est indépendante des variétés de races, et les Juifs qui payent un si lourd tribut à la pathologie familiale ne sont pas touchés avec une fréquence particulière. BOETERS donne la statistique des 42 cas observés par lui en Allemagne et ne cite qu'une famille israélite. Nous avons trouvé un pourcentage semblable.

Dans la race jaune, les auteurs japonais nous citent

plusieurs exemples, et dans la race noire elle semble assez rare mais nous en connaissons plusieurs cas (BASOE and RYERSON).

I. — LA CAUSE

A. — CAUSES EXOGENES. — Dès le début on chercha une cause exogène. Dans les publications de la fin du siècle dernier et au début de celui-ci, toutes les causes possibles sont passées en revue.

Maladies infectieuses. — Toutes ont été rencontrées, citons rapidement la rougeole (ORMEROD, CHARCOT-MARIE, HOFFMANN), la scarlatine (JOFFROY), la variole (GANGHOFNER), la diphtérie (RAYMOND), le typhus (SAVINI), l'influenza (HÜLSEMAN), la coqueluche (PIRES), l'érysipèle (RAYMOND), le paludisme (FAZIO) et la polyomyélite antérieure aiguë (LEVI, SMALL et MILHORAT).

Nous détachons trois hypothèses:

La tuberculose fut prise en considération par BIE-MOND, qui observe plusieurs coïncidences, mais ses constatations ne sont pas en accord avec celles des autres auteurs. Il semble s'agir de coïncidences.

La syphilis eut de plus ardents défenseurs. LERI a étudié les rapports de la syphilis avec l'atrophie de CHARCOT-MARIE. Elle donne des atrophies assez proches, ce sera l'un des diagnostics différentiels auxquels nous nous arrêterons. La syphilis grande simulatrice de la pathologie nerveuse, se devait d'avoir une forme « pseudo CHARCOT-MARIE » mais vouloir généraliser cette origine serait abusif.

La typhoïde enfin (TARGOWLA, ROYER) maladie capable de détruire les muscles et de léser le muscle cardiaque fut envisagée, mais outre qu'on ne la retrouve que

dans un très petit nombre d'observations, l'aspect anatomo-pathologique ne correspond nullement à celui d'un processus infectieux. Ce sont des lésions dégénératives comme dans les autres maladies familiales du système nerveux.

Intoxications. — Les plus diverses sont citées, le plomb (EGGER), le thallium (ELKINGTON), l'alcoolisme chronique (HOFFMANN, PETTE) et même l'abus du thé et du café (GORDON).

Avitaminoses. — Elles sont rarement mises en cause. PFEIFFER a observé une coexistence de Pellagne et d'amyotrophie de CHARCOT-MARIE. Il discute le rôle de la vitamine P. P. Son observation est familiale, et l'avitaminose n'atteint que l'un des sujets. Cette pathogénie ne saurait donc être retenue.

Traumatismes. — Ils sont invoqués par HAMMOND, NAZARI-CHIARINI, HOFFMANN et LEVI. Au cours de la guerre 1914-18 une seule observation est rapportée par FRANÇAIS. Elle relève certainement d'une coïncidence. Bien caractéristique est l'observation de MELDOLESI. On admet le rôle d'une chute de tram en marche, jusqu'au jour où, deux ans plus tard, un jeune frère fait spontanément la même atrophie, servant de véritable témoin.

Certaines circonstances physiologiques. — La fatigue, le surmenage, le froid (EGGER) sont sans valeur. Ce sont « les causes à tout faire » disait Pierre MARIE. Mais nous verrons que le froid peut avoir une action aggravante réa-lisant la « Kaltparese ».

La faim est citée par les auteurs russes après la grande famine de 1918, comme toutes les causes de débilitation, elle n'eut qu'une action aggravante.

La puberté ne semble pas avoir d'influence particulière.

Le rôle des grossesses n'est cité que par BELL et ARMSTEAD comme facteur d'accentuation.

Les troubles endocriniens. — Ils ont été discutés. CURSCHMANN parle d'insuffisance surrénale, hypophysaire et thyroïdienne, GALLINEK pense au rôle de l'hypophyse, de la thyroïde et du testicule, mais jamais un traitement opothérapique n'eut une action empêchante.



Cependant, l'étude de nombreuses observations donne l'impression d'un rapport de causalité entre la cause incriminée et le début de l'atrophie. Notre observation n° 1 en est un exemple, l'affection paraît continuer une paralysie diphtérique. Il semble, en réalité que toute cause d'affaiblissement de l'état général puisse servir de facteur *déclenchant* d'une maladie jusque-là latente. Il est même possible que la maladie soit déjà constituée d'une manière imperceptible — que des études chronaxiques seules montreraient — et que la cause apparente ne soit qu'un agent d'aggravation.

Mais un fait nous paraît certain, l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE n'est pas la conséquence d'une myélite ou d'une névrite de la rougeole, de la typhoïde ou de toute autre des causes précitées, c'est une maladie familiale que l'individu apporte avec lui en naissant. Elle fait partie du patrimoine héréditaire distribué aux uns et aux autres suivant ces lois mathématiques qu'il est convenu d'appeler les lois du hasard.

B. — CAUSES ENDOGENES. — CHARCOT, Pierre MARIE et leurs devanciers ont noté le rôle de l'hérédité. EULENBOURG était frappé par l'absolue similitude de la maladie chez deux frères jumeaux.

Depuis, les lois de l'hérédité ont été découvertes. Leur application à l'homme a été tentée, et nous avons une conception nouvelle de la transmission des caractères parentaux.

Il semble qu'ici trois groupes de faits doivent être distingués dès maintenant:

1° Dans un premier groupe, l'hérédité est continue, la transmission est directe des parents aux enfants, mais tous ne sont pas frappés. Ceci évoque *l'hérédité dominante mendélienne*.

2° Dans un deuxième groupe, la transmission paraît manifestement liée au sexe. L'observation célèbre de HERRINGHAM (1888) est l'exemple classique. De nombreuses autres l'ont suivi.

3° Dans un troisième groupe de faits, plusieurs frères et sœurs sont atteints alors que les ascendants sont indemnes depuis de nombreuses générations. Quelquefois il existe une union consanguine chez les ancêtres, ailleurs on ne trouve rien.

L'interprétation est ici plus délicate, nous y reviendrons. Il peut s'agir d'une *hérédité récessive mendélienne*.

Et on conçoit que dans les familles peu nombreuses — comme c'est malheureusement la règle dans notre pays — l'affection se limite à un cas isolé. C'est là, croyons-nous, l'origine des cas sporadiques, où une influence exogène avait été discutée. L'absolue similitude clinique et anatomique des atrophies familiales et des atrophies sporadiques nous impose une conception uniciste de la pathogénie.

**

Mais ce sujet est trop complexe pour être envisagé plus longtemps ici. Nous voulions seulement classer dès

maintenant les trois types d'hérédité. Leur étude déborde le cadre d'un chapitre étiologique. Nous reprendrons cette question dans son ensemble au chapitre génétique.

II. — LE SEXE

La prédominance du sexe masculin a frappé tous les observateurs. La famille Sear-Facer, publiée en 1888 par HERRINGHAM, les a surpris; 20 hommes sont atteints et toutes les femmes sont indemnes. SAINTON puis LENZ, trouvent dans le total des cas réunis par eux la proportion de 5 hommes pour 1 femme. La statistique de BOETERS beaucoup plus récente porte sur 561 cas, composés de 374 hommes et 187 femmes, soit 2 contre 1. C'est l'opinion actuelle.

Quelle en est la raison ? SAINTON parlait d'une immunité du sexe féminin. Le terme est impropre, la maladie n'est pas infectieuse. BOETERS pense à une influence du milieu extérieur, les métiers de force, le surmenage faciliteraient l'éclosion chez l'homme. Mais la maladie débute le plus souvent à l'âge scolaire, c'est-à-dire avant que les deux sexes ne soient soumis à des régimes musculaires différents.

L'explication nous paraît d'ordre génétique. DAWIDENKOW propose l'hypothèse d'un gène empêchant chez la femme. C'est remplacer un phénomène inexpliqué par un mot. D'ailleurs, nombre de femmes sont frappées, et non de formes frustes.

Ce fait est dû simplement — la génétique nous le montrera — à l'existence d'une forme liée au sexe qui frappe essentiellement les hommes. Dans les familles à hérédité dominante ou récessive simple, les deux sexes sont également atteints. C'est l'incorporation des formes liées au sexe, indifférenciables cliniquement, qui apporte

cette prépondérance du sexe masculin dans les statistiques, et nous pensons même que cette forme « sex-linked » est très fréquente.

III. — L'AGE

« L'affection débute le plus souvent dans l'enfance » disaient CHARCOT et MARIE. « The age of the patient is generally advanced but the disease may apparently begin at any time after 21, almost never in childhood », disait TOOTH. Leurs opinions divergeaient. Ils avaient rencontré des séries différentes de malades.

Elle peut commencer à tout âge, depuis la première année comme dans les observations de GIERLICH où l'enfant ne marche jamais normalement, jusqu'aux âges cités par LHERMITTE et MOUZON (51 ans), RAYMOND (55 ans), VIZIOLI (59 ans) et STIEFLER (60 ans). Un travail récent de Ahmad CHAFFAI a tenté d'individualiser une forme tardive; il ne lui donne aucun caractère particulier. Un seul fait est à retenir, la maladie débute surtout dans l'enfance et la courbe de fréquence en fonction de l'âge montre des particularités intéressantes déjà vues par Julia BELL.

Dans les formes récessives, le début est d'autant plus fréquent que l'âge est plus jeune. Le maximum est dans la première décade.

Dans la forme dominante, l'âge de début passe par un maximum de fréquence vers la dixième année. Il décroît ensuite, le début est dans l'ensemble plus tardif.

Dans les formes sex-linked enfin, le début passe par un maximum un peu plus tardif encore, vers la quinzième année.

Les maladies dominantes ont la réputation d'être plus

tardives que les maladies récessives. Il ne faut pas en faire un principe absolu. Nous voyons ici que l'une comme l'autre se voient à tout âge. La rareté des formes précoces dans les familles à hérédité dominante s'explique pensons-nous, par une sélection naturelle. Les malades frappés très jeunes ne sont plus en état de se reproduire lorsqu'ils sont en âge de le faire.

DAWIDENKOW a montré que les amyotrophies CHARCOT-MARIE débutent le plus souvent chez l'enfant par les membres inférieurs, et chez l'adulte par les membres supérieurs.

	Avant 20 ans	Après 20 ans
Début par les pieds	61	17
Début par les mains	4	18
Début simultané	9	2

CORRELATIONS FAMILIALES. — LOI DE SOCA. — LOI DE L'ANTEPOSITION. — Dans une même famille, il est fréquent de voir la maladie atteindre chacun des sujets à un âge très voisin. SOCA étudiant autrefois la maladie de Friedreich avait voulu en faire une loi.

« Dans une famille, l'âge auquel débute la maladie est le même pour chacun des membres qui en sont atteints. » C'est la loi de l'*homochronie*.

Dans la famille Lehongre dont nous complétons l'observation l'âge du début varie de 2 à 12 ans. Dans la famille A... de Lionel de LISI les 15 membres sont touchés entre 7 et 12 ans, les 23 membres de la famille B... sont touchés entre 37 et 51 ans.

Mais la loi est souvent en défaut. Il est des familles où l'âge varie à l'extrême. VIZIOLI (59, 26 et 6 ans), RAYMOND (60 à 14 ans). Dans ce cas une autre loi est discutée, la loi de l'*antéposition*.

« Dans une famille, l'âge auquel débute la maladie s'abaisse d'une génération à la suivante. »

Elle a été énoncée après l'observation de SANGER BROWN relative à une hérédotaxie cérébelleuse familiale, et où on crut distinguer une pareille évolution de l'âge initial. On a voulu voir dans ce phénomène une sélection naturelle, une tendance à l'élimination des familles malades. JONNESCO-SISESTI est allé plus loin encore. « Le phénomène joue dans une même génération. Les derniers-nés d'un même couple sont atteints plus jeunes que les aînés et si la descende d'année en année atteint la limite de la viabilité on voit se prolonger par des avortements spontanés, la lignée d'enfants porteurs d'une tare de plus en plus précoce. » Cependant il atténue une affirmation aussi catégorique en ajoutant « l'antéposition n'est pas un dogme ».

DAWIDENKOW, au contraire, sur le même sujet se garde bien de conclure. Dans aucune des observations citées, on ne trouve une pareille régularité, et dans l'observation de PINTUS, l'une des dernières citées en faveur de l'antéposition, l'âge malgré 5 générations observées reste entre 29 et 40 ans, et les précisions ne nous sont pas données sur les âges initiaux des différents malades.

Cette tendance à la disparition spontanée de la maladie ne nous paraît pas évidente. Toutes les observations plaident en faveur d'une transmission illimitée, nous avons des pédigrés déjà fort longs, allant jusqu'à neuf générations (CHURCH), et il nous semble que la loi de l'antéposition fut énoncée après des cas particuliers trop rapidement généralisés et nous concluons, *l'âge du début est tantôt transmis avec fixité comme un caractère héréditaire, tantôt avec de grandes variations sans corrélations avec la succession des générations.*

CHAPITRE II

LE DEBUT

L'amyotrophie de CHARCOT-MARIE peut apparaître à tout âge. Nous n'insisterons pas ici sur ce point que nous avons envisagé avec l'étiologie, et que nous reverrons en génétique.

Retenons seulement que chez l'enfant elle débute surtout par les membres inférieurs, et que chez l'adulte, elle commence plus souvent par les mains. Le siège du début n'est pas un caractère familial constant, il est fréquent de voir chez deux frères l'atrophie se développer en premier lieu aux membres inférieurs pour l'un, aux membres supérieurs pour l'autre,

Nous décrirons successivement le début par les membres inférieurs, et le début par les membres supérieurs.

I. — DEBUT PAR LES MEMBRES INFERIEURS

Ce début est généralement *très lent, très insidieux, très progressif*. Le plus souvent il passe inaperçu et peut n'être découvert qu'après plusieurs mois d'évolution. Le médecin ne voit pas souvent la maladie à son début, le stade initial peut être observé lorsque l'attention est attirée par une notion d'hérédité. L'amyotrophie est souvent

difficile à affirmer pendant la première année de l'évolution. Notre observation n° 5 est de ce type et le diagnostic n'a pu être fait chez lui que parce que nous suivions déjà sa sœur atteinte de la même maladie.

Un début rapide est toutefois possible et les travaux classiques semblent l'ignorer. Plusieurs observations certaines nous montrent un début brusque, presque aigu, qui peut égarer le diagnostic.

MELDOLESI (1926) nous rapporte une famille où 4 enfants furent atteints entre 18 mois et 2 ans de façon identique. Chaque fois, l'enfant qui marche bien depuis plusieurs mois fait un peu de fièvre, un tableau pseudo-grippal, sans allure grave, sans douleurs, et on découvre à la reprise de la marche qu'il tombe, qu'il butte sur le moindre obstacle, qu'il piétine, et que ses pieds reposent sur le sol par le bord externe. L'auteur discute l'étiologie de cette infection causale, et pense à une polyomyélite antérieure aiguë. Il n'est cependant pas normal que, à quatre reprises, une maladie infectieuse quelconque vienne frapper les enfants d'une famille, chaque fois avec le même aspect, et laisse toujours derrière elle des pieds de CHARCOT-MARIE. Il est beaucoup plus vraisemblable que ce début subaigu est le fait de l'amyotrophie elle-même qui prend cette particularité dans la famille romaine qui nous est décrite.

L'hypothèse est d'autant plus vraisemblable que nous connaissons d'autres cas semblables. Gilbert BALLET et ROSE ont signalé un début rapide accompagné de céphalée. RAYMOND rapporte un autre exemple de début rapide, et DAWIDENKOW en 1938 a présenté plusieurs observations dont une était familiale où l'atrophie débutait d'une manière aiguë en frappant de petits muscles isolés qui après complètement du tableau aboutissait à un aspect d'amyotrophie de CHARCOT-MARIE.

LES SYMPTÔMES. — Le premier signe décrit par les malades est variable suivant les cas. Nous les citons par ordre de fréquence.

a) *Faiblesse croissante dans les jambes.* — La diminution de force des muscles de la loge antéroexterne de la jambe, et, en particulier, du jambier antérieur, entraîne une instabilité dans la position debout, qui se révèle au début par l'impossibilité de faire certains mouvements. Le plus remarquable est *l'impossibilité de faire le demi-tour réglementaire* chez les soldats. DEJERINE nous en cite un exemple, et notre malade n° 6 fut dans la même incapacité. L'impotence s'explique, puisque le mouvement exige une rotation sur les talons.

b) *Modification de la marche.* — C'est aussi un des symptômes remarqués souvent en premier lieu. Insensiblement, le malade commence à stepper. L'entourage en fait la découverte. D'autres se tordent facilement les pieds en varus, ou chez les enfants les chutes sont fréquentes. Dans le jeune âge, le premier signe est souvent l'impossibilité de courir. Les malades de M. EULENBURG doivent renoncer à la natation avant d'éprouver une autre gêne quelconque.

c) *Déformation du pied.* — Un peu moins souvent c'est une déformation du pied qui est décelée pour commencer. Excavation de la voûte, ou difficulté pour relever l'avant-pied. Assez spécial est *le signe du soulier*. Le malade éprouve une grande difficulté pour enfiler un soulier, les orteils se replient par suite de la faiblesse des extenseurs. Chez le malade de BOURGUIGNON et FAURE BEAULIEU ce signe a précédé de plusieurs années la déformation des pieds.

d) *Troubles sensitifs.* — Des crampes, des sensations de fourmillement, peuvent être le premier signe de la maladie. Dans l'une des familles décrites par DE LISI

le début par des parhéstésie est retrouvé sur chacun des patients. Dans l'observation de SOCA pendant 7 ans une mulatresse se plaignit de douleurs violentes pseudotabétiques avant qu'une amyotrophie ne puisse être décelée.

e) *L'atrophie musculaire* qui deviendra plus tard le signe dominant de la maladie est celui qui est le moins souvent découvert en premier lieu. Elle est souvent masquée par un peu d'adipose, et le muscle perd une partie de sa force avant de diminuer de volume. Dans la statistique de BELL, le début par l'atrophie n'est trouvé que 19 fois sur 173 malades examinés. C'est en général aux jambes qu'on découvre l'atrophie, mais l'atteinte prémonitoire des petits muscles des pieds doit passer inaperçue.

II. — DEBUT PAR LES MEMBRES SUPERIEURS

Ce début n'était pas connu de CHARCOT et MARIE au moment de la description initiale. A. EULENBURG en a publié, en 1889, le premier exemple. DAHNHARDT l'année suivante montre l'alternance possible dans une famille des deux éventualités. HOFFMANN apporte un autre exemple avec une autre particularité, le début est unilatéral, la bilatéralisation a lieu avant l'atteinte des membres inférieurs. Notre observation n° 15 est du même type, début par une main, et symétrisation plusieurs mois ensuite. Une trentaine d'autres malades à début par les mains ont été publiés depuis.

Nous plaçons à part le cas publié à Iéná par Paul HÆNEL. L'observation est célèbre et rangée par tous les neurologistes allemands dans le cadre des amyotrophies neurospinales. Sur quatre générations on assiste à la transmission d'une atrophie qui débute dans les deux mains, gagne les avant-bras et les bras, faisant participer

biceps, deltoïde, ainsi que des muscles de la ceinture scapulaire, rhomboïde et trapèze. Les reflexes sont généralement normaux, il existe des douleurs dans les bras, dans les cuisses et les mollets, mais les membres inférieurs sont indemnes d'atrophie. L'excitabilité électrique était diminuée ou abolie. Un seul malade avait des contractions fibrillaires.

Cette observation est toujours citée à l'appui de la possibilité d'une amyotrophie localisée aux membres supérieurs exclusivement. DAWIDENKOW en fait un type spécial dans sa classification. SAINTON n'était pas de cet avis. L'atteinte des muscles de la ceinture scapulaire ne se voit jamais dans l'amyotrophie CHARCOT-MARIE. Le cas de HÆNEL d'autre part est très rare puisque depuis cinquante ans il est encore isolé. Nous n'avons pas d'autopsie de ce type d'atrophie et il commande « les plus expresses réserves ».

On ne connaît pas encore, à l'heure actuelle, de formes certaines localisées seulement aux membres supérieurs.

LES SYMPTOMES. — Il faut superposer aux mains ce que nous avons indiqué au sujet des membres inférieurs. Le signe initial sera souvent une gêne fonctionnelle des doigts, c'est un compositeur d'imprimerie qui doit changer de métier, ne pouvant plus manipuler les petits caractères, c'est une femme qui ne peut plus tricoter, c'est une couturière qui ne peut ramasser les aiguilles qu'elle laisse tomber sur une table. STIEFFER rapporte l'exemple d'un soldat allemand qui ne pouvait pas manœuvrer correctement son fusil.

Le début par une douleur ou des paresthésies est également possible, nous en donnons un exemple dans l'observation n° 15.

L'atrophie enfin peut être révélatrice, avec l'atteinte de l'éminence thenar, des interosseux, mais nous reviendrons en détail sur sa description.

Il est difficile, au début, de reconnaître l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE, avant que la fonte musculaire ne soit précisée avec sa topographie si particulière, ou lorsque les signes n'ont pas encore atteint les extrémités des quatre membres. L'espace de temps qui sépare les deux localisations est très variable. Lorsque le début est aux membres inférieurs, le temps moyen qui le sépare de l'atteinte des mains est de deux ans, mais on l'a vu beaucoup plus long, 15 ans (DEJERINE, RAYMOND, cas VII), et même 27 et 35 ans (DAWIDENKOW).

Si le début se fait par les membres supérieurs, l'intervalle est généralement plus court, mais le maximum connu est de sept années (RAYMOND).

CHAPITRE III

SYMPTOMATOLOGIE

L'amyotrophie de CHARCOT-MARIE, une fois constituée est d'un aspect très caractéristique. Elle offre un contraste entre le tronc, le cou et le visage dont la musculature est normale souvent même puissante et bien développée, avec des membres grêles aux extrémités. Le territoire atrophié est bien limité et les ceintures scapulaires et pelviennes sont intactes.

Une telle disposition permet un diagnostic rapide, mais il ne faut pas oublier que d'autres maladies la simulent. Une étude minutieuse des symptômes s'impose. Nous nous opposons à une conception qui veut réunir sous l'étiquette de Neurospinale Muskelatrophie ou d'amyotrophie péronière toutes les affections entraînant une atrophie distale. La maladie qui nous occupe est une entité, ce n'est pas un syndrome, elle possède une unité anatomique et clinique et nous insisterons sur les particularités qui la différencient de ses simulatrices. Cet oubli est à l'origine de bien des controverses développées dans la littérature neurologique internationale de ces cinquante dernières années.

Nous décrirons successivement :

1° L'aspect des membres inférieurs et supérieurs.

- 2° La motilité et les troubles fonctionnels.
- 3° Les reflexes.
- 4° La sensibilité et l'état des troncs nerveux.
- 5° La tremulation fibrillaire et les tremblements.
- 6° Les troubles sympathiques.
- 7° Les fonctions généralement normales, cérébello-vestibulaires, sphinctériennes, et les paires craniennes.
- 8° Les troubles mentaux.

Nous envisagerons ensuite l'étude du sang et du liquide céphalo-rachidien, ainsi que les résultats de l'électrocardiographie et de la radiographie des muscles atrophiés.

I. — ASPECT DES MEMBRES INFÉRIEURS

TOPOGRAPHIE DE L'AMYOTROPHIE. — Il est très probable que les muscles des pieds, les interosseux sont atrophiés les premiers, mais leur déficience n'amène pas de troubles saillants, et c'est à la jambe qu'on découvre la fonte musculaire.

La loge antéroexterne est toujours atteinte en premier lieu. Le jambier antérieur, l'extenseur propre et l'extenseur commun s'atrophient progressivement jusqu'à un état lamellaire très prononcé. L'atteinte du long péronier et du court péronier latéral est contemporaine de cette période.

La loge postérieure est atteinte un peu plus tard, et jamais avec une telle intensité. Il subsiste toujours à la partie supérieure des mollets une petite masse de muscles contractile correspondant aux jumeaux.

A la cuisse l'atrophie gagne ultérieurement l'extrémité inférieure du quadriceps, atteignant surtout le vaste in-

terne dont les fibres descendent jusqu'à la rotule. Le processus épargne en général la loge postérieure, CHARCOT a signalé l'atteinte possible du biceps.

Dans la très grande majorité des cas, l'atrophie ne déborde pas le tiers inférieur de la cuisse, mais parfois, après une très longue évolution, on peut assister à la fonte de tous les muscles de la cuisse comme dans une observation de HOFFMANN.

La racine des membres reste toujours indemne, sauf dans cette éventualité rare, et la ceinture pelvienne est toujours respectée. Son atteinte, même modérée est un argument de quasi certitude en faveur de l'existence d'une myopathie, affection qui peut simuler l'amyotrophie CHARCOT-MARIE en commençant par l'extrémité des membres.

La symétrie est la règle, mais elle n'est pas rigoureuse. Il y a souvent prédominance d'un côté qui est atteint le premier, et où la mensuration circonférentielle peut varier de un demi-centimètre ou un centimètre avec le côté opposé.

L'ASPECT DU PIED. — Il est variable suivant la rapidité de constitution de l'amyotrophie et l'âge où elle survient. Trois types méritent d'être décrits, le *pied ballant*, le *pied excavé*, et le *pied bot*.

Le *pied ballant*, est produit par les atrophies a début rapide, qui atteignent simultanément les fléchisseurs et les extenseurs. Le pied conserve sa forme dans l'ensemble. Les jambes pendantes il tend à se placer en léger varus et en équinisme. Les orteils en rectitude sont dans le prolongement du pied, et la voûte plantaire un peu exagérée n'est pas très excavée. L'atrophie des extenseurs et des fléchisseurs du pied et des orteils entraîne l'impossibilité de tout mouvement spontané, le pied est mobile passivement. C'est le pied ballant qu'on retrouve dans

plusieurs descriptions, originales de CHARCOT et MARIE, et l'on retrouve dans un très grand nombre d'observations, celle de la famille LEHONGRE et de MELDOLESI en particulier.

Le *pied excavé* est bien différent du précédent. Il est le fait des atrophies lentes avec déséquilibre entre les muscles de la loge postérieure et de la plante du pied encore vigoureux et leurs antagonistes affaiblis. Le jambier postérieur accentue la concavité de la voûte plantaire qui se creuse entre le talon postérieur et la saillie antérieure des têtes des métacarpiens. Le dos du pied est cambré et l'atrophie musculaire découvre l'astragale et les muscles du tarse qui saillent sous la peau. Les orteils sont en griffe, la première phalange redressée en extension est suivie des dernières en flexion maximum, d'où cet aspect latéral du pied avec une double sinusoïde dont les deux courbes sont formées par les orteils et la voûte plantaire excavée.

Cet aspect se rapproche beaucoup du pied creux de la maladie de FRIEDREICH, mais l'excavation de la voûte n'est pas aussi marquée dans l'atrophie de CHARCOT-MARIE, et il existe toujours un certain degré de varus associé. On trouve une bonne description de ce pied excavé dans l'observation de BOURGUIGNON et FAURE-BEAULIEU où l'évolution est particulièrement lente.

Le *pied bot* de la maladie de CHARCOT-MARIE, demande pour se constituer une évolution rapide et un début précoce, avant la 8^e année. Il semble que passé cette date, le squelette soit assez solide pour éviter une telle déformation. Notre observation n° 1 est un exemple des plus nets de pied bot. Le pied est en *varus*, comme enroulé autour de son axe antéropostérieur. La plante regarde en dedans dans sa partie postérieure, et s'oriente en haut et en dedans dans sa partie antérieure, de telle sorte

qu'à ce niveau c'est la face dorsale qui repose sur le sol. Le point d'appui principal dans la station debout est formé par la malléole externe où des ulcérations peuvent apparaître. Les clichés faits sur notre malade montrent que la dislocation du tarse s'est produite au niveau de l'articulation sous astragalienne. Le pied a basculé, attiré en dedans par le jambier postérieur, n'étant plus retenu par les péroniers antagonistes.

L'ASPECT DE LA JAMBE. — C'est à ce niveau qu'on trouve l'atrophie la plus nette, dans la loge antéro externe. Parfois un peu d'adipose sous cutanée va la masquer. Le processus gagne ensuite la loge postérieure, faisant fondre les muscles du mollet. Au stade ultime, on sent sous la peau les os avec tous leurs reliefs, et il ne reste à la face postérieure qu'une petite masse musculaire représentant le triceps sural. Cet aspect est appelé couramment le *mollet de coq*.

L'ASPECT DE LA CUISSE. — La fonte musculaire est localisée au tiers inférieur, et fait suite sans transition à un aspect normal. Il en résulte un brusque ressaut à la limite de l'atrophie. Cette déformation avec une topographie si particulière a reçu de CHARCOT et Pierre MARIE le nom d'*atrophie en jarretière*.

L'aspect est toujours symétrique et sur le sujet debout les jambes rapprochées il existe au niveau de la partie interne des condyles un espace vide qu'on ne retrouve pas chez les sujets normaux. (SAINTON).

LES ARTICULATIONS. — En principe elles sont libres et mobiles. La maladie a peu de tendance vers les rétractions tendineuses. CHARCOT et MARIE l'ont signalé, PETTE y insistait encore récemment. Les mouvements passifs se font avec la plus grande facilité dans la tibiotarsienne et les articulations du tarse, aussi bien dans le pied bal-

lant que dans le pied excavé. La déformation de ce dernier est réductible par pression sur le talon antérieur du pied; on réduit la saillie de la tête métacarpienne et les orteils se rangent en extension.

Des rétractions sont tout de même possibles, puisqu'elles conditionnent le pied bot varus. Déjà CHARCOT et MARIE l'avaient signalé. HOFFMAN en a donné d'autres exemples, PFEIFFER, SOUQUES, SCHWARZ, ROGER et BODOURESQUE nous citent des cas où la ténotomie fut appliquée à la réduction de la déformation.

A l'inverse, on peut observer des cas avec grande laxité articulaire qui devient une véritable gêne. Elle peut favoriser des luxations et des fractures. SAINTON cite un cas d'arrachement de la malléole externe NICOD cite une luxation spontanée de la rotule, par traction prédominante du vaste externe sur une rotule que le vaste interne ne maintenait plus. Il existe des genu recurvatum, (ROTH et notre observation n° 4) et le cas de LYONNET, l'hyperextension des genoux atteignait presque l'angle droit. L'impotence est considérable de ce fait.

LE SQUELETTE. — Il est toujours intact. HOFFMANN pensait qu'il était atrophié, BERTOLOTTI eut la même impression, mais ni l'un ni l'autre n'ont disposé des rayons X. SAINTON fit le premier des clichés et put constater son intégrité.

§ II. — ASPECT DES MEMBRES SUPERIEURS

L'atteinte des membres supérieurs peut succéder à celle des membres inférieurs, être simultanée, ou la précéder. Nous n'y reviendrons pas. Deux autres problèmes sont à envisager.

1°. — *L'atteinte des mains est-elle constante ?* CHAR-

COT et MARIE l'avaient noté dans tous les cas de leur mémoire, elle manquait dans plusieurs de la thèse de TOOTH. SAINTON a proposé de les éliminer du cadre de la maladie. Mais ont fit valoir que l'atrophie qui apparaîtrait quelquefois très tard, 15 et 20 ans après le début, peut bien aussi manquer. SOCA a défendu cette conception en 1902, à propos d'une malade suivie depuis 26 ans où les membres supérieurs étaient intègres. SAINTON l'a reconnu depuis et a cité une autre observation où une italienne de 85 ans atteinte depuis sa jeunesse avait toujours les mains libres d'atrophie.

2°. — *Les membres supérieurs peuvent-ils être seuls atteints ?* C'est le problème inverse. Il a été défendu par Paul HÆNEL, il a été discuté par SAINTON. A priori cela ne paraît pas impossible, en fait l'observation de HÆNEL est toujours la seule dans la littérature et il ne s'agit probablement pas d'une maladie de CHARCOT-MARIE. Nous ne pouvons pas retenir davantage des observations comme celles de RAYMOND où une fillette morte à 18 ans était atteinte aux 2 mains seulement. Il est probable que si elle avait vécu plus longtemps l'atrophie se serait étendue ultérieurement. Dans les observations de HEVEROCH et de STIEFLER il existe quelques sujets atteints aux mains exclusivement, mais ces malades bien que âgés ne sont atrophiés que depuis peu de temps et les observations n'apportent pas la preuve d'une intégrité définitive des membres inférieurs.

TOPOGRAPHIE DE L'AMYOTROPHIE. — Les interosseux sont atrophiés les premiers. Leur atteinte est inégale, ceux de la région interne sont affaiblis un peu après les autres. Le processus gagne l'éminence thenar en commençant par le court abducteur du pouce. L'éminence hypothenar est frappée la dernière.

Les muscles de la loge antérieure de l'avant bras sont

atteints ensuite à leur partie inférieure. Les fléchisseurs des doigts sont plus atteints que les muscles moteurs de la main, cubital antérieur et grand palmaire. Les pronateurs et les supinateurs sont généralement conservés.

La loge postérieure de l'avant bras et le bras sont généralement intacts, dans quelques cas toutefois il y eut une paralysie du chef externe du triceps.

Quant à l'atteinte du segment proximal elle est très discutée. CHARCOT et MARIE la niaient. HOFFMAN l'a décrite dans plusieurs cas, et DAWIDENKOW a isolé une variété où l'atrophie se localiserait électivement aux membres supérieurs sur les muscles proximaux, tandis qu'aux membres inférieurs la topographie est normale. Notre opinion à ce sujet est formelle, la variété décrite par le neurologue russe est en dehors du cadre de la maladie de CHARCOT-MARIE, et c'est vers cette conception que cet auteur semble s'orienter. Nous traiterons cette question dans son ensemble au diagnostic différentiel.

L'ASPECT DU MEMBRE. — Les mains n'ont pas dans l'amyotrophie CHARCOT-MARIE un aspect spécial, c'est l'atrophie d'Aran-Duchenne. Au début le premier espace interosseux se creuse, bientôt suivi de ses voisins. L'éminence thenar s'aplatit en commençant par la fonte de l'adducteur du pouce, le premier métacarpien fait une légère rotation en dehors, et le pouce vient se placer dans le plan des autres doigts. L'éminence hypothenar s'atrophie la dernière. A la face dorsale les espaces interosseux sont profondément excavés, à la paume ils se dessinent à travers l'aponévrose palmaire. C'est l'aspect classique de la *main plate* ou *main de singe*.

Si le processus se développe rapidement, l'atteinte complète des interosseux entraîne l'aspect bien connu de la *main en griffe*, expression également passée dans la littérature mondiale. La fonction des interosseux est

d'étendre les deux dernières phalanges et de fléchir la première. Leur suppression provoque une attitude inverse, avec flexion des deux dernières phalanges et hypertension dorsale de la première.

La griffe peut être totale, sur tous les doigts, le pouce restant toujours intact, ou être incomplète à type cubital. Elle peut être symétrique ou unilatérale. Enfin elle peut-être irréductible. C'est le cas des malades de SCHWARZ, de PUSSEP et BRUNNOW, de PFEIFFER, et de notre malade n° 1. La rétraction tendineuse des doigts accompagne les rétractions en pied varus, et la main en griffe irréductible coexiste le plus souvent avec un pied bof.

L'avant bras est généralement atrophié dans le tiers inférieur de la loge antérieure. C'est *l'atrophie en manchette* tout à fait comparable à l'atrophie en jarretière, mais proportionnellement la fonte musculaire est bien moins considérable aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs, et elle ne dépasse pratiquement jamais le coude.

Les articulations sont saines et permettent tous les mouvements passifs, sauf dans le cas particulier de griffe irréductible, où l'extension des deux dernières phalanges n'est pas possible.

LE RESTE DE LA MUSCULATURE. — Les muscles de la ceinture scapulaire sont toujours normaux. La constatation d'une atrophie périscapulaire permet d'éliminer le diagnostic d'atrophie CHARCOT-MARIE, et nous n'insistons pas ici sur la nosologie de l'atrophie scapulopéronière de DAWIDENKOW.

Le tronc est également indemne dans la très grande majorité des cas. Seuls méritent d'être signalés quelques cas de scoliose ou de cyphose, qui associés au pied ex-

cavé et à l'abolition font envisager la parenté de cette affection avec la maladie de FRIEDREICH.

Le visage est indemne. Dans quelques cas on a discuté une atrophie possible de quelques muscles de la face, (HOFFMAN, CHARCOT et MARIE, EICHHORST, DUBREUIL) mais en aucun cas on ne put rien affirmer. Dans celui de CHARCOT et MARIE, il n'y avait qu'une différence de volume entre la moitié gauche et la moitié droite de la lèvre sans parésie notable. La participation certaine des muscles de la face est un argument de certitude en faveur d'une myopathie.

§ III. — MOTILITE ET TROUBLES FONCTIONNELS

L'amyotrophie ne va pas sans gêne fonctionnelle. Débutant par les pieds, c'est une impotence partielle qui est remarquée en premier lieu. Les orteils ne peuvent être ni fléchis ni étendus, et ceci explique le *signe du Soulier*. Il est difficile de se chausser parce que les orteils non maintenus se replient sous la plante du pied. Chez le malade de BOURGUIGNON et FAURE-BEAULIEU, ce signe est isolé pendant de longues années.

Les mouvements du pied sont aussi altérés; l'atteinte du jambier antérieur empêche les malades de se maintenir sur les talons, et ceci empêche de faire le demi-tour réglementaire dans l'armée qui exige un pivotement sur les deux talons. Notre malade X... (obs. n° 6) l'avait remarqué avant de se savoir atrophique. Au contraire les muscles de la loge postérieure sont conservés plus longtemps et la marche sur la pointe des pieds est possible pendant toute cette période.

LA MARCHE. — Elle est fonction de la déformation des pieds. Le pied ballant et le pied creux marchent en

steppant. Le *steppage* avec léger écartement des jambes est le type le plus souvent observé.

S'il existe un pied bot l'attitude du malade n'est plus la même, son équilibre est plus difficile, il conserve les jambes raides un peu écartées « comme s'il avait des échasses, les mains écartées du corps formant une sorte de balancier » (SAINTON).

Mais la marche dans l'ensemble est relativement facile, malgré une déformation importante, les sujets restent capables de faire des trajets assez étendus sans ressentir ni gêne, ni souffrance. Notre malade de l'obs. n° 1 dont l'atrophie est si importante va chaque jour à pied de la Salpêtrière à la place de la Bastille où elle aide une parente dans son petit commerce.

Ce contraste entre une conservation relative de la motilité et une grosse atrophie est l'expression aux membres inférieurs d'une loi plus générale dans l'amyotrophie CHARCOT-MARIE nous allons le retrouver aux membres supérieurs avec plus de netteté.

LA STATION DEBOUT. — Certains malades ne peuvent se maintenir debout immobile, sans *piétiner sur place*. RAYMOND a insisté sur ce symptôme et en a présenté de nombreux exemples. Le piétinement prend le caractère familial dans l'observation de NEIMANN et DEDUN.

CHARCOT et MARIE en ont donné une explication mécanique. « L'articulation tibiotarsienne n'est plus fixée, l'équilibre est très compromis, et le malade se maintient en déplaçant les pieds ».

HOFFMANN a soulevé une hypothèse d'Ataxie, mais il n'y a pas de signe de ROMBERG, et l'occlusion des yeux n'aggrave pas le piétinement.

Socca a proposé une autre conception. Pour lui l'origine serait mentale, il en ferait de l'astasié. Il suffisait à sa malade de toucher avec le bout du petit doigt sans

effort, un plan solide, un mur, pour se croire soutenue et éviter le piétinement.

IWANOW a vu un cas semblable et conclut dans le même sens (1905).

Depuis cette époque le piétinement a été souvent observé et ne semble pas mériter d'autre explication que celle de CHARCOT et MARIE.

IMPOTENCE ET SPORTS. — Chez les sportifs, le début peut être remarqué plus tôt devant l'impossibilité de faire un mouvement particulier. Les deux malades de EULENBURG ne pouvaient plus nager ne pouvant donner au pied l'attitude indispensable dans la brasse. Un malade de DEJERINE en faisant de l'équitation était gêné pour garder les étriers. Il faut en effet maintenir les pieds en hyperflexion dorsale. Notre petite malade n° 11 s'est aperçue de sa première impotence au cours d'une leçon de gymnastique.

L'IMPOTENCE MANUELLE. LE SIGNE DE GUILLAIN. — La gêne fonctionnelle va de pair avec l'amyotrophie, et chaque malade cite un geste qui lui était familier et qu'il ne peut plus effectuer. L'un ne peut plus jouer du piano, l'autre ne peut plus boutonner son col, un autre quitte son métier d'imprimeur.

Les mouvements actifs des doigts sont bien diminués, certains le sont plus que d'autres. L'opposition du pouce est toujours impossible. Quand la griffe est constituée, les dernières phalanges ne peuvent plus se mouvoir et les malades se servent encore des articulations métacarpophalangiennes.

La force au dynamomètre est presque nulle.

Les mouvements du poignet sur la main sont aussi affaiblis, mais les mouvements du coude ont toujours gardé toute leur force.

Mais l'impotence n'est jamais complète, et dès 1901 notre maître le Professeur GUILLAIN a insisté sur le contraste entre l'atrophie importante des mains et la conservation relative de l'habileté manuelle. Il met en parallèle la main du syringomyélique et celle de la sclérose latérale amyotrophique qui ont un aspect analogue, et montre combien ces malades sont maladroits à côté des premiers.

Il est très rare en effet que dans la maladie de CHARCOT-MARIE le patient ne puisse seul couper sa viande, manger, s'habiller, et souvent même écrire, coudre, broder, effectuer des travaux délicats. L'impotence est atténuée par l'habileté avec laquelle chaque malade utilise les mouvements dont sa main est encore capable, et en un mot utiliser tout ce qui lui reste de fibres contractiles.

Ce contraste est désigné communément sous le nom de signe de GUILLAIN, et l'on peut dire que si la main de l'*Amyotrophie Charcot-Marie* n'a pas d'individualité anatomique, elle a une individualité physiologique.

PETTE (in traité Bumke-Foerster) insiste sur ce fait que la contractilité musculaire est conservée jusqu'au terme de l'atrophie, c'est un des caractères essentiels de cette maladie.

Pour chacun de nos malades, et en particulier les numéros 1, 11 et 13 nous avons insisté sur cette symptomatologie.

La Paralysie a frigore. Die Kaltparese. — DAWIDENKOW a attiré l'attention sur l'influence paralysante du froid sur les mains. Chez certains malades un refroidissement léger suffit, le fait de tremper les mains dans l'eau froide, une course dans la rue en hiver sans gants, et les doigts perdent leur motilité, le travail manuel devient impossible. Les interosseux sont les muscles les plus tou-

chés, phalanges et phalangettes sont demi fléchies, les phalanges restant étendues; l'abolition des mouvements de latéralité des doigts complète le tableau de cette paralysie transitoire.

Chez certains la paralysie s'accompagne d'une sensation douloureuse et de troubles vasomoteurs, la peau devenant rouge et violacée, chez d'autres la faiblesse des doigts est le seul fait noté.

C'est un phénomène local. Un refroidissement unilatéral provoque une paralysie unilatérale. Il suffit de tremper les mains dans l'eau chaude pour que la paralysie disparaisse.

Dans les observations de DAWIDENKOW cette paralysie a frigore fut le signe révélateur chez tous les sujets d'une famille de 8 malades (sauf un seul). Il cite un autre cas isolé. Les membres inférieurs quoique plus atrophiés ne présentaient pas ce phénomène.

Déjà l'influence aggravante du froid avait été remarquée. CHARCOT et MARIE (obs. n° 4) REINHARDT, ROTH, EGGER, en donnant d'autres exemples. Un malade de RAYMOND se plaint d'une impotence bien plus marquée en hiver qu'en été. ZIJLSTRA publie une autre observation familiale où la mère et cinq enfants se plaignent de paralysie au froid.

DAWIDENKOW était embarrassé pour expliquer la pathogénie de ce symptôme. Il nous semble que l'influence du froid sur l'excitabilité musculaire l'explique facilement, on sait que le froid augmente les chronaxies musculaires, nous en reparlerons avec l'étude électrique de la maladie.

De toute façon ce symptôme ne paraît qu'une particularité de détail, et ne pas mériter comme le neurologue russe le pensait, la création d'un type clinicogénétique particulier.

§ IV. — LES REFLEXES

Le réflexe idiomusculaire est normal dans les muscles sains, et diminué dans les muscles malades.

RÉFLEXES TENDINEUX. — Leur étude est plus intéressante. Ils sont variables et SAINTON donne pour le réflexe rotulien le pourcentage suivant :

Abolition	50 % des cas
Exagération	10 % des cas
Normal	40 % des cas

BÆTERS a trouvé le même pourcentage.

En fait *l'abolition est la règle*, mais elle peut précéder l'amyotrophie ce qui est rare, ou lui succéder ce qui est le cas général, la diminution du réflexe se faisant au prorata de l'amyotrophie. Les achilléens sont abolis les premiers. L'atteinte des rotuliens et du controlatéral des adducteurs vient après. Ils sont toujours symétriques.

Quant à *l'exagération* des réflexes tendineux constatée une fois sur dix, elle s'explique par l'existence d'un syndrome pyramidal surajouté. L'atteinte pyramidale dans l'amyotrophie CHARCOT-MARIE est inconstante et modifie les symptômes. Nous étudierons au chapitre des formes cliniques la forme pyramidale dans son ensemble.

Aux membres supérieurs les olécrâniens, sont toujours conservés. Les réflexes cubitopronateur, radiopronateur et humérostyloradial sont parfois abolis, mais le pourcentage des réflexes conservés est beaucoup plus fort qu'aux membres inférieurs.

LE RÉFLEXE CUTANÉ PLANTAIRE. — Il est en général aboli, l'atrophie de la musculature du pied ne lui permet plus de s'extérioriser. Il ne peut avoir de valeur

qu'au début de l'évolution. A cette époque il est généralement en flexion, mais dans les formes pyramidales il se fait en extension. Bien que PETTE ne croie pas à sa réalité, nous pensons qu'il en existe des observations incontestables, chez plusieurs enfants de la famille Lehongre en particulier observés par LONG. L'autopsie d'un membre de cette famille que nous apportons confirme notre manière de voir en montrant une atteinte des faisceaux pyramidaux.

Les réflexes crémastériens sont généralement conservés, dans le cas DUBREUILH ils étaient abolis. Les cutanés abdominaux sont normaux.

§ V. — LA SENSIBILITE

L'altération de la sensibilité est très inconstante, 39 fois sur 193, d'après l'estimation de DAWIDENKOW. Généralement les troubles sensitifs se retrouvent dans une même famille avec un aspect analogue, et l'observation la plus précise à cet égard est celle de LIONEL DE LISI.

LA SENSIBILITÉ SUBJECTIVE. — Le plus souvent ce sont des troubles subjectifs modérés, tiraillements, fourmillements, sensation de froid. Parfois beaucoup plus intenses, il existe des crampes, des douleurs pseudotabétiques, constrictives, ou fulgurantes.

Elles siègent aux mains, aux avant bras où elles affectent plus volontiers le bord cubital. Aux membres inférieurs on les retrouve aux pieds, aux jambes et aux cuisses. Cette topographie reproduit celle de l'atrophie qu'elle débordé un peu.

Les douleurs sont précoces dans l'évolution de la maladie. Nous avons vu qu'elles précédaient généralement l'atrophie, et elles sont souvent le symptôme initial.

Dans l'observation de SOCA elles précèdent de sept années le début de la fonte musculaire.

Généralement sans horaire précis, elles sont provoquées par la fatigue, par les examens électriques, et par le froid. Notre première observation signale combien les examens électriques sont redoutés par la malade et elle s'est refusé à toute mesure des chronaxies.

LA SENSIBILITÉ OBJECTIVE. — Elle est un peu moins souvent modifiée.

Une anesthésie totale des extrémités est exceptionnelle.

La sensibilité superficielle au tact, à la piqure, à la chaleur, présente une hypoesthésie modérée occupant sensiblement le territoire de l'amyotrophie. Les limites sont peu nettes sauf dans quelques cas où elle est bien limitée par une ligne circonférentielle déterminant un territoire *en gant* ou en *chaussette*, ce qui élimine toute systématisation tronculaire ou radiculaire.

La sensibilité profonde est encore moins souvent atteinte. Le sens des positions, la stéréognosie, la sensibilité vibratoire ont été très étudiés parce que les lésions médullaires faisaient prévoir des perturbations importantes. En fait dans la très grande majorité des cas la sensibilité profonde est normale. Nous l'avons recherché minutieusement chez tous les malades que nous avons observés.

Dans la littérature quelques cas signalent une anesthésie du sens des attitudes (CHARCOT et MARIE, n° 5, ARTOM, MARINESCO). Nous en rapprochons la constatation du signe de ROMBERG faite par RAYMOND.

Le sens stéréognostic est altéré dans un cas de MARINESCO.

Quant à la sensibilité vibratoire elle a été encore plus discutée. En 1903, RYDEL, élève de PIERRE MARIE, dit

avoir examiné plusieurs malades avec l'appareil de GRADENIGO, et avoir trouvé une diminution considérable de la sensibilité au diapason étendue à toute la surface du corps. Diminution qui allait jusqu'à une abolition complète en certains endroits, tandis que la sensibilité cutanée n'était perturbée qu'aux extrémités dans deux des cas. Il en faisait un signe de dégénérescence des cordons postérieurs.

NOÏCA l'année suivante reprend cette étude en Roumanie et parvient à des conclusions inverses : altérations inconstantes et des extrémités seulement.

MARINESCO et KIENER WILSON disent avoir trouvé l'anesthésie vibratoire chaque fois qu'ils l'ont cherchée.

Nous l'avons recherchée sur tous nos malades et l'avons toujours trouvée normale, sauf pour la première où elle est augmentée et même douloureuse.

Nous voulons encore signaler une perturbation de la sensibilité beaucoup plus rare, il existe parfois de l'hyperesthésie. HOFFMANN, DEJERINE, EICHHORST, en ont décrit des observations, nous en apportons un quatrième exemple avec notre malade n° 1. L'exploration de la sensibilité, de la chaleur, de la piqure, et des vibrations du diapason, montre une hyperesthésie très vive qui détermine des douleurs si l'excitation est prolongée.

DAWIDENKOW a essayé de systématiser la douleur en corrélation avec d'autres symptômes sans y parvenir. Les troubles sensitifs peuvent se voir quel que soit l'âge du sujet ou les autres particularités cliniques. Ils ont un grand intérêt diagnostique parce que leur existence élimine chaque fois la possibilité d'une myopathie.

L'ÉTAT DES TRONCS NERVEUX. — Les travaux allemands et russes accordent une grande importance à la possibilité d'une hypertrophie modérée de certains troncs nerveux périphériques dans l'amyotrophie de CHARCOT-MA-

RIE. Dans la plupart des observations citées par eux on ne retrouve en général qu'une insensibilité à la pression des troncs nerveux, et encore celle-ci n'a été recherchée qu'au niveau du cubital.

DAVIDENKOW fait dans sa classification un cadre spécial pour cette variété. Elle nous paraît surtout contenir des névrites hypertrophiques du type DEJERINE et SOTTAS.

Nous reconnaissons cependant qu'on trouve quelquefois une légère hypertrophie du cubital, trop modérée pour permettre le diagnostic de névrite intersticielle hypertrophique, et sans aucun des autres signes particuliers à cette maladie. Notre cas V... (n° 8) montre ainsi un léger épaississement du cubital des deux côtés. DAWIDENKOW, en 1937, a donné un cas semblable chez une mère et son fils.

Ce petit signe a surtout une grosse importance doctrinale, car il peut faire considérer le fait comme une forme de transition avec la névrite de DEJERINE et SOTTAS.

§ VI. — TREMULATION FIBRILLAIRE ET TREMBLEMENT

La tremulation fibrillaire peut être considérée comme un des signes essentiels de la maladie. On ne la voit jamais dans la myopathie distale, malheureusement, elle peut aussi manquer dans l'amyotrophie CHARCOT-MARIE.

Ce sont de petites secousses fibrillaires rapides se produisant dans un petit nombre de faisceaux musculaires. Le froid, la percussion des muscles ou des tendons, et les examens électriques les réveillent, ceci n'est pas particulier à cette maladie. Leur localisation est limitée, on ne les trouve pas dans les muscles déjà nettement atrophiés. Le siège d'élection est dans les muscles à peine altérés ;

aussi les découvre-t-on dans des muscles situés un peu au-dessus du territoire amyotrophié, et aux cuisses très souvent dans des muscles qui ne seront jamais altérés cliniquement, le vaste interne (EULENBURG), le biceps crural (cas personnel n° 10). Les études de chronaxies montrent que ces muscles paraissant indemnes sont un peu altérés.

Dans les observations très évoluées, atrophiées depuis très longtemps, où l'évolution ne se poursuit plus qu'avec une extrême lenteur la tremulation fibrillaire manque toujours.

La tremulation est un signe d'atteinte d'un muscle au début.

Ces tremulations peuvent prendre dans la maladie de CHARCOT-MARIE un caractère de grande intensité. Prenant un caractère fasciculaire, elles provoquent des déplacements des doigts que l'on a désigné sous le nom de tremblement. Ce sont des mouvements arythmiques, inégaux, un *non-repos*, provoquant de petits déplacements des doigts dans toutes les directions, flexion, extension, abduction et adduction. Insistons sur le fait que les doigts ne se déplacent pas simultanément et se meuvent les uns par rapport aux autres, caractère différentiel des autres tremblements.

On observe ce tremblement surtout au début de la maladie. Notre malade n° 5 présente ce symptôme avec une très grande netteté. RAYMOND cite un jeune malade où l'atrophie débutant à 15 ans a été précédée pendant plusieurs années de ce tremblement que l'on ne pouvait expliquer. JOFFROY, SAINTON, EGGER en ont publié d'autres exemples.

Dans plusieurs cas, il s'accroît un peu avec les mouvements et pourrait être pris pour un tremblement intentionnel. Dans plusieurs autres cas il fut pris pour mou-

vement choréoathétosique (GANGHOFNER, WESTPHAL) ou pour un tremblement parkinsonnien (HERMAN).

Remarquons encore que ces mouvements peuvent s'observer au niveau des pieds (EGGER, REINHARD).

§ VII. — LES TROUBLES SYMPATHIQUES

La *température des extrémités* est abaissée. Les malades ont du mal à réchauffer leurs mains et leurs pieds, et cette sensation de froid gêne leur motilité. La température cutanée est à 31,6 aux mains et 25,6 aux jambes dans une observation.

La *cyanose des extrémités* n'est pas constante, mais elle est des plus fréquentes. Les segments distaux des membres sont froids, rosés, cyanotiques, marbrés de plaques violettes. Le caractère est parfois si accentué que SAINTON a pu dire que les malades sont « en imminence d'asphyxie locale ».

La *sudation* entraîne de la moiteur, de la macération de la peau pouvant aller jusqu'à l'ulcération. Aux pieds la sueur perle en gouttelettes même par basse température et la marche en est gênée. Une observation de SAINTON montre des pieds macérés « comme s'ils avaient baigné plusieurs jours dans un pansement humide ».

Les *ongles* sont striés et cassants. La *peau* est quelquefois épaissie, infiltrée donnant la sensation d'adhérer aux plans profonds et on a plusieurs fois parlé de pseudosclérodémie (CURCHMAN, NEIMANN et DEDUN).

L'*adipose sous-cutanée* n'est pas exceptionnelle. Elle masque au début la fonte musculaire. SAINTON n'en connaissait que quatre exemples. Les récentes observations de Louis RAMOND, LHERMITTE et MOUZON et notre cas n° 4 en sont d'autres.

Le *mal perforant plantaire* est signalé dans quelques cas. Deux des malades de HALLIDAY et WHITING, un de OPPENHEIM, un de HATSCH en sont atteints. PUSSEP surtout a décrit avec beaucoup de précisions des troubles trophoneurotiques bilatéraux persistant depuis plus de dix ans.

§ VIII. — FONCTIONS NEUROLOGIQUES GENERALEMENT NORMALES

LES FONCTIONS CEREBELLEUSES. — Classiquement elles sont toujours normales. Dans quelques publications où l'on discute la parenté entre l'amyotrophie CHARCOT-MARIE et la maladie de FRIEDREICH, on insiste toujours sur l'absence de troubles cérébelleux dans la première de ces deux maladies.

Remarquons cependant que dans le protocole d'autopsie de GIERLICH (1909) et dans celui que nous apportons concernant une malade de la famille Lehongre, où le diagnostic ne peut pas être suspecté, il existe une atteinte notable des voies cérébelleuses. Aucun signe clinique ne le faisait prévoir du vivant de ces deux malades.

D'ailleurs les signes cérébelleux sont quelquefois ébauchés. Le tremblement bien connu dans la maladie de CHARCOT-MARIE prend quelquefois leur caractère intentionnel.

Chez le frère et la sœur dont nous apportons les observations (n° 4 et 5), chez le frère surtout qui est au début de l'évolution, nous avons beaucoup hésité avant de conclure à l'absence d'adiadococinesie. L'action des antagonistes n'était pas absolument normale, et il existait une gêne légère dans l'épreuve des marionnettes. Ces constatations allaient de pair avec les modifications des chro-

naxies mises en évidence par M. BOURGUIGNON et dont nous reparlerons.

De toutes ces considérations il faut retenir que l'intégrité absolue des voies cérébelleuses ne doit pas être considérée comme un dogme dans l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE.

LES SPHINCTERS. — Ils sont normaux. Les quelques cas rencontrés dans la littérature où leur fonction était perturbée, incontinence (ORMEROD et deux cas dans la famille Lehongre) ou rétention (EGGER) sont beaucoup trop rares pour avoir une signification.

Notons que l'énurésie qui se présente aussi comme une maladie familiale se distribue d'une manière indépendante lorsqu'elle coexiste avec l'amyotrophie dans une famille.

LES PAIRES CRANIENNES. — L'atteinte des nerfs craniens semble très rare, mais on en connaît quelques exemples.

L'anosmie est citée par DUBREUIL, CASSIRER et chez les 3 sœurs de BERTOLOTI.

L'atrophie de la musculature du visage, qui fait toujours suspecter une myopathie, paraît avoir été touchée dans les cas de EICHHORST, HOFFMAN, DUBREUILH, AOYAMA et peut-être dans celui de CHARCOT et MARIE où il existait une hémiatrophie de la lèvre supérieure.

MARINESCO a publié en 1907 l'histoire d'un malade comprenant outre une amyotrophie distale, une paralysie faciale avec lagophtalmie, aspect inexpressif du visage et une grosse fatigabilité des masticateurs. Il devait se reposer au cours des repas. Le reflexe massétérein était aboli. Nous suspectons ici une observation de myopathie à prédominance distale, d'autant plus que la ceinture scapulaire était partiellement atrophiée.

L'atteinte des nerfs bulbotubérantiels a été décrite par quelques auteurs, avec des troubles de la phonation, une parole incompréhensible (RAYMOND, cas 9), une paralysie d'une corde vocale (AOYAMA), des troubles de la déglutition (BERTOLOTTI), et enfin PUSSEP a publié une hémiatrophie linguale.

Le compte rendu anatomique de AOYAMA confirme l'atteinte possible des nerfs craniens en montrant une altération des noyaux de l'hypoglosse, du pneumogastrique et du facial.

§ IX. — LES TROUBLES SENSORIELS

Nous réservons pour les réunir dans une forme clinique spéciale les observations d'atrophie optique.

LES REACTIONS PUPILLAIRES. — Le signe d'ARGYLL-ROBERTSON est constant dans la névrite hypertrophique intersticielle de DEJERINE et SOTTAS, maladie très voisine de l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE.

Dans celle-ci, le même trouble pupillaire avec ou sans inégalité des deux pupilles peut aussi s'observer, mais il est beaucoup plus rare. EICHHORST, BRASCH, MARINESCO, FR. SCHLUTZE, Martin SCHULZ, KUHNEL, PETTE, en ont publié des exemples. Nous ne retenons pas celui de VIZIOLI où la cécité enlève toute valeur à l'areflexie pupillaire, et celui de DEJERINE et Armand DELILLE où le malade mort d'une aortite était peut-être syphilitique.

DEL'ACQUA, en 1935, a publié l'observation de deux familles ayant trois malades chacune qui tous présentaient une paralysie à la lumière et à la distance, soit une 'paralysie du muscle ciliaire totale. »

Notre malade H... (obs. n° 1) présente une grosse inégalité pupillaire et sa pupille droite est fixée, irrégu-

lière, insensible à la lumière et à la distance. La réaction de Wasserman est négative dans le sang, et elle ne présente aucun stigmaté de syphilis.

Nous en tirons deux conclusions. La première est que la maladie de CHARCOT-MARIE est l'une des rares causes d'areflexie pupillaire en dehors de la syphilis, mais elle ne dissocie pas les réactions à la lumière et à la distance et il est inexact de parler d'un signe d'ARGYLL-ROBERTSON. La seconde est que la paralysie pupillaire n'a que peu de valeur en faveur de l'origine syphilitique d'une amyotrophie des extrémités.

LES FONCTIONS COCHLEOVESTIBULAIRES.

Elles sont normales dans la règle aussi bien au point de vue cochléaire que vestibulaire.

Chez une de nos malades (n° 4) on observe une légère hyperexcitabilité vestibulaire bilatérale. L'examen pratiqué au moment du premier passage de la malade à la Clinique neurologique, six ans plus tôt, n'avait pas montré d'altération de la fonction.

§ X. — LES TROUBLES MENTAUX

En général le psychisme est indemne et l'intelligence est bien développée. Bien des malades ont pu poursuivre des études très complètes et exercer un certain temps des professions libérales par exemple. Mais assez souvent, sans pouvoir parler de véritables troubles mentaux, on observe une certaine « bizarerie de caractère ». SAINTON en a montré plusieurs exemples. Le cas H... était irascible, indisciplinable, insupportable avec ses camarades, et refusait de donner des renseignements sur sa maladie. Sch... était également irascible et fantasque. Le malade

de TARGOWLA était un vagabond inadapté à toute vie sociale.

Le trouble le plus fréquent est la *débilité mentale*. BËTERS relève un pourcentage de 19 % parmi ses observations relevées en Allemagne, et fait valoir que le pourcentage habituel de cette infirmité n'est que de 1,64 % en Silésie. Nous trouvons dans la littérature de nombreux exemples de débilité mentale et le maximum est réalisé dans la triple observation de BERTOLOTTI où le trouble débute vers la dixième année chez trois sœurs et aboutit rapidement à l'idiotie complète. Parmi nos malades le frère et la sœur (n° 4 et 5) sont nettement au-dessous de la normale.

HOFFMAN a fait remarquer que la débilité mentale co-existait souvent avec la spasmodicité. C'est le cas de notre double observation. DAWIDENKOW a proposé d'en faire un type clinicogénétique spécial. En fait spasmodicité et débilité mentale ne sont pas toujours liées et alternent dans les familles avec des formes normales.

En deuxième lieu, il convient de citer *le suicide*. Il n'est pas exceptionnel et selon BËTERS il serait de 2 %.

Les autres psychoses sont des exceptions et peuvent n'être que des coïncidences; nous devons citer deux cas (ROTH et FURSTNER), un cas avec narcolepsie (SOCA), un état catatonique (PFEIFFER), une maladie des tics convulsifs (WESTPHALL) et trois cas de mélancolie hypocondriaque (REDLICH, SIEMERLING et WESTPHALL).

§ XI. — LE SANG

Le sang a été peu étudié dans l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE. Une observation récente de SARROUY (1938) apporte des constatations intéressantes. Il a dé-

couvert par l'examen systématique une polyglobulie dont nous reproduisons la formule.

Hématies 6.050.000

Hémoglobine 180 %

Plaquettes 162.000

Leucocytes 10.550.

Poly neutro 64 %

Poly. éosino 4 %

Grand mononucléaire 5,5 %

Moyen mononucléaire 22 %

Lymphocytes 4,5 %

Le temps de saignement était de cinq minutes, le temps de coagulation de 15 minutes. La rétractilité du caillot était normale. Le signe du lacet était positif.

Il n'existait pas de signes permettant de soupçonner une lésion du diencéphale. La selle turcique avait un aspect normal sur les clichés de profil. Signalons que ce malade était également atteint d'une atrophie optique.

Il existe un autre cas de polyglobulie en Italie par CROSETTI. Nous n'avons pas pu nous procurer ce travail.

Nous en rapprochons un autre trouble hypophyso-tuberien, la polyurie qui coexiste dans une observation de SCHULZ (1899) avec l'atrophie de CHARCOT-MARIE.

Nous avons recherché s'il existait des modifications de la formule sanguine chez quatre de nos malades, nous avons chaque fois trouvé des chiffres normaux.

§ XII. — LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

Nous apportons le résultat de l'examen du liquide céphalo-rachidien pour six de nos malades, dont l'une fut

examinée à deux reprises. Nous en rapprochons les quelques cas publiés dans la littérature.

Nous constatons que chez les malades dont l'évolution est presque stabilisée, loin du début, le liquide céphalo-rachidien est normal. Lorsque l'examen est fait près du début, il existe au contraire de petites variations (n° 5, 10 et 15). Les cellules ne sont pas très augmentées, mais l'albumine est nettement au-dessus de la normale, la réaction de Pandy (recherche des globulines) est positive à deux reprises, et la zone de précipitation du benjoin colloïdal est un peu élargie.

Observation	Éléments cellulaires par mm ³ .				Albumine	Réaction de Pandy	Réaction de Weichbrodt	Réaction de Wasserman	Benjoin colloïdal			
N° 3. G... Antoinette.	0,4	0,22	—	—	H _s				00000	02210	00000	T
N° 4. Gr... Andrée. 1934.		0,22	—	—	H _s				00000	02100	00000	T
— 1940.		0,25	—	—	H _s				00000	12100	00000	T
N° 5. Gr... Maurice.	1,4	0,40	+	—	H _s				00000	22210	00000	T
N° 10. M... Georges.	0,6	0,40	+	—	H _s				00000	22210	00000	T
N° 11. T... Micheline.	0,9	0,25	—	—	H _s				00000	02222	00000	T
N° 15. D... Juliette.	1,8	0,22	—	—	H _s				00000	22221	00000	T
Guillain, Garcin et Mathieu. 1925.		0,30	—	—	H _s				00000	22221	00000	T
Nobécourt 1927.	1	0,18			H _s					normal		
Lepine 1929.	2	0,30			H _s							
Neimann 1937.	1,4	0,28			H _s					normal		
Sarrouy 1938.	1	0,25	—	—	H _s					normal		
Roger, Boudouresque. 1939.	0,5	0,35			H _s							

Nous n'avons jamais trouvé une réaction aussi perturbée que dans un cas de maladie de FRIEDREICH, où MM. GUILLAIN et MOLLARET ont découvert une albuminose dépassant un gramme et une allure inflammatoire nette, mais nous pensons que le liquide céphalorachidien peut également présenter une formule analogue dans la variété à début aigu.

Ces modifications ne sont pas la preuve d'une nature infectieuse de l'affection, et sont probablement la conséquence de la désintégration des tissus malades.

§ XIII. — AUTRES RECHERCHES

L'électrocardiogramme. — Gino MELDOLESI l'a examiné chez plusieurs de ses malades et l'a toujours trouvé normal. Nous l'avons recherché sur quatre de nos malades, (n° 3, 4, 10 et 11). Chez les trois premiers le tracé est normal, chez la dernière, Micheline T... des anomalies sont certaines mais modérées, consistant en un élargissement de l'espace P. R. avec bas voltage et crochetage.

La Radiographie des muscles. — Gaston MELDOLESI et GARETTO ont recherché l'aspect radiographique des muscles dans leurs diverses maladies. En employant des rayons mous, une intensité moyenne, des temps de pause assez longs et en développant incomplètement les clichés qui ne doivent pas être contrastés, on obtient de bonnes images radiographiques des muscles.

Dans l'amyotrophie CHARCOT-MARIE on trouve un aspect fasciculé et criblé, plus grossier, moins uniforme à contours moins nets que dans les myopathies. L'aspect pathologique ne se trouve que dans les muscles atteints cliniquement, tandis que dans les myopathies l'aspect fasciculé se retrouve dans tous les muscles des membres, même en apparence indemnes.

§ XIV. — EVOLUTION

Nous avons déjà insisté sur la longueur de l'évolution. Les progrès de la maladie sont assez rapides pendant les premiers mois et les premières années, puis se ralentissent et l'atrophie semble presque se fixer, donnant quelquefois une impression de rémission temporaire. Les malades que nous avons interrogés et dont l'évolution est suivie depuis de longues années nous ont tous affirmé que la maladie n'est jamais restée stationnaire. Les progrès deviennent très lents, et il faut, à la fin un espace de 5 ou 10 années pour éprouver une modification notable, mais le cours de l'amyotrophie ne se fixe jamais.

L'évolution se poursuit avec un caractère de fatalité et d'irréremédiabilité, mais l'impotence fonctionnelle n'est que relative pendant longtemps, d'autant plus que les muscles conservent jusqu'au terme de l'atrophie des fibres intactes avec leurs propriétés contractiles.

SAINTON cite tel malade qui garde encore à 35 ans ses occupations de garçon de ferme malgré un début précoce à 10 ans. WILSON cite un palefrenier qui continue son métier pendant 40 ans, et DAWIDENKOW parle d'un malade âgé de 90 ans qui peut encore marcher avec l'aide d'une canne.

L'amyotrophie de CHARCOT-MARIE n'abrège pas la durée de la vie. Nous donnons plus loin au chapitre génétique un tableau où figure la longévité des malades. Elle est absolument normale, et la mort est toujours le fait d'une affection intercurrente.

CHAPITRE IV

FORMES CLINIQUES

Nous ne voulons pas multiplier les formes cliniques dont on peut décrire autant de types qu'il existe de symptômes, ou qu'ils peuvent se combiner entre eux. Dans les observations familiales il y a beaucoup de similitudes entre tous les malades et on peut dire que chaque famille possède une forme clinique particulière.

Nous ne reprenons pas en détail les formes topographiques déjà discutées, atteignant les pieds et les mains, ou respectant les mains, ou respectant les membres inférieurs. Nous avons discuté l'existence de cette dernière variété, et cité les raisons pour lesquelles le cas de Paul HÆNEL ne semble pas rentrer dans le cadre de l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE.

Nous voulons étudier ici les observations où une association vient modifier l'aspect général de la maladie.

I. — L'ASSOCIATION D'UNE ATROPHIE OPTIQUE. — La signification de cette association soulève des problèmes importants.

Le premier cas a été publié par VIZIOLI en 1889. Le père et un fils atteints d'amyotrophie ont une amaurose progressive par atrophie optique. La papille est décolo-

rée. Un second fils plus jeune également amyotrophique n'était pas atteint de troubles visuels.

REINHARD a cité deux frères avec baisse de l'acuité visuelle sans vérification de l'atteinte de la rétine. SAINTON (obs. 42) cite également un cas qu'il n'a pu examiner.

GORDON a publié un autre cas avec atrophie optique bilatérale.

BALLET et ROSE donnent plus de précision. L'atrophie optique survenue à 19 ans, 4 ans après le début de l'atrophie musculaire, s'est constituée rapidement en un mois et s'accompagne au début d'œdème des paupières, de sensation de picotement sans rougeur des conjonctives. Il existe une double décoloration de la papille surtout temporale prédominant à droite. Acuité $1/20^{\circ}$. Un frère aîné avec une amyotrophie sans atteinte de la vue.

KRAUSS apporte en 1907 un autre exemple.

BERTOLOTTI ensuite a raconté l'histoire de trois fillettes frappées également d'idiotie. Les parents étaient consanguins.

JAMES TAYLOR (1914) cite un malade atrophié des membres inférieurs, qui a 24 ans vit diminuer son acuité visuelle avec rétrécissement du champ visuel et décoloration du fond d'œil. Le malade avait également perdu l'ouïe. HEAD avait examiné la sœur de ce malade dont l'amyotrophie était semblable. Elle était également sourde et son acuité visuelle était diminuée. Mais ici le diagnostic d'amyotrophie CHARCOT-MARIE ne saurait être retenu, l'autopsie du malade a montré l'intégrité de la moelle et il s'agissait sans doute d'une myopathie.

EISENBUD et GROSSMAN ont noté chez un de leurs malades une pâleur du segment temporal des deux papilles. Il fait partie d'une famille à hérédité dominante dont les autres membres ont une vue normale.

CAVANAUGH et TUCKER font aussi une brève mention d'atrophie optique double chez un de leurs malades.

FOSSATI cite un autre cas d'association avec une névrite optique bilatérale.

SCHNEIDER et ABELES apportent les observations de deux frères où l'on relève une consanguinité parentale. L'aîné avait une atrophie optique à bords irréguliers, avec scotome central, rétrécissement du champ visuel et une acuité réduite à $1/100^{\circ}$. Le frère cadet avait les mêmes troubles avec une acuité au $1/20^{\circ}$. Tous deux avaient en outre un fin nystagmus dans le regard latéral.

SARROUY, en 1938, publie un cas sporadique avec polyglobulie et atrophie optique. Il existe un scotome central bilatéral sans décoloration de la papille par lésion du faisceau maculaire. Le champ périphérique est normal.

BÆTERS dans la même année a publié deux observations avec atrophie optique, l'une d'elles (obs. 45) est survenue dans une famille à hérédité dominante dont les autres sujets ont une vue normale. L'autre (obs. 46) concerne un cas sporadique.

Nous apportons nous-mêmes trois cas nouveaux de cette rare variété d'amyotrophie CHARCOT-MARIE.

Dans notre obs. n° 2. G... Antoinette, l'atrophie optique s'est constituée longtemps après le début, chez l'un des membres de la famille Lehongre dont tous les autres ont une vue normale. L'acuité est réduite à $1/10^{\circ}$, avec dyschromatopsie, le champ visuel étant rétréci pour le rouge, et la perception du vert étant abolie, sans altération de la perception du blanc à la périphérie du champ visuel. L'examen ophtalmoscopique fait par M. LAGRANGE laisse voir au travers d'une cornée, d'un cristallin et d'un corps vitré transparent, de chaque côté, une papille presque normale et un peu hyperhémiee.

Dans notre obs. n° 13 A... Marie, il s'agit d'une femme atrophiée depuis très longtemps, chez laquelle l'amblyopie se constitue actuellement. L'acuité est de 2/10 il y a de la dyschromatopsie pour le vert et le rouge, un scotome central, le champ visuel n'est pas rétréci, et l'examen du fond d'œil montre un aspect atrophique avec décoloration de la papille.

Dans notre obs. n° 16, Da... Henri, un cas sporadique, l'acuité était également réduite à 2/10°, le champ visuel rétréci pour les couleurs au niveau de l'œil droit portant sur le vert et le rouge et la papille droite avait un aspect névritique.

*
**

La liste des observations est donc déjà assez longue. Dans l'ensemble l'aspect est le même, décoloration de la papille, avec scotome central, dyschromatopsie pour le vert et le rouge, et parfois rétrécissement du champ visuel.

Trois interprétations sont possibles de ces faits. Elles ont déjà été discutées.

La première ne voit que des coïncidences. Il est possible que quelques-unes des associations soient de simples contingences, mais on ne saurait généraliser l'explication pour une corrélation aussi grande.

La seconde voit la coexistence avec l'amyotrophie CHARCOT-MARIE d'une maladie de LEBER, ou névrite optique familiale. Son aspect est assez voisin, en effet, et l'explication est séduisante lorsque dans les cas BERTOLLOTTI ou SCHNEIDER et ABELES tous les malades sont atteints de troubles visuels. Il y aurait *linkage* entre les deux maladies.

Une troisième hypothèse fait de l'atrophie optique une conséquence directe de l'amyotrophie CHARCOT-MARIE. Dans d'autres maladies familiales, dans l'hérédotaxie

cerebelleuse par exemple, on observe souvent une atrophie optique. Il faut remarquer que l'amblyopie est toujours secondaire à l'amyotrophie et qu'elle ne survient, en général, qu'après une atrophie musculaire très développée.

Dans les grandes observations familiales elle ne frappe qu'un très petit nombre de sujets, un seul dans les cas connus de nous, et c'est toujours le plus frappé par l'amyotrophie. C'est vers cette troisième hypothèse que nous inclinons le plus volontiers.

L'aspect de la papille montre en général que l'origine est une altération primitive du tronc nerveux optique avec névrite axiale atteignant essentiellement, au début au moins, le faisceau maculaire.

Nous reviendrons au chapitre génétique sur l'existence de la névrite optique (cf. linkage).

II. — L'ASSOCIATION D'UN SYNDROME PYRAMIDAL. — Il est une modalité clinique qui était passée inaperçue des premiers auteurs, c'est l'association possible d'un syndrome pyramidal. A vrai dire, il pouvait facilement se dérober à leur observation. Lorsque les muscles sont atrophiés, lorsque les extenseurs des orteils sont réduits à un état lamellaire, il est impossible de retrouver la contraction et surtout le signe de BABINSKI. Cependant, les rotuliens plus longtemps conservés apparaissent alors exagérés.

* Cette possibilité avait été notée par SAINTON qui ne l'expliquait pas. Dans un certain nombre de cas, une fois sur dix, nous dit-il, les rotuliens sont exagérés, même avec diffusion au côté opposé ou dans les adducteurs.

Le syndrome pyramidal, lorsqu'il existe, apparaît assez tôt dans l'évolution de la maladie, et on le trouve si l'on peut examiner au début le malade avant l'atrophie mus-

culaire. LONG examinant en 1913 la petite Antoinette G..., à 7 ans, découvre chez elle un signe de Dabinski à droite. La maladie ne se traduisait encore que par un steppage et nous apportons l'évolution ultérieure de son amyotrophie (obs. n° 3). Lorsqu'elle fut admise à la clinique neurologique de la Salpêtrière le signe de Babinski avait disparu, les achilléens et les rotuliens étaient abolis par l'amyotrophie et seuls les reflexes des membres supérieurs étaient encore vifs. Le syndrome pyramidal était masqué. Dans la famille Lehongre dont nous regroupons l'observation on trouve chez la plupart des malades des reflexes tendineux vifs, exagérés ou diffusés, et dans l'autopsie de la grand' mère de cette petite malade que nous rapportons, nous prouvons la réalité de la lésion du faisceau pyramidal.

Dans la famille Gr... dont nous exposons ensuite l'observation (n° 4 et 5), nous faisons une constatation semblable. La jeune fille Andrée Gr... avait à son premier passage dans le service un reflexe cutané plantaire en extension qui orienta vers un faux diagnostic. A son retour l'amyotrophie était constituée et le signe de Babinski avait disparu.

Nous relevons dans la littérature de nombreux autres exemples. HOFFMANN, le premier en 1895, décrit une famille où l'amyotrophie CHARCOT-MARIE s'allie à un syndrome pyramidal et à de la débilité mentale. DAWIDENKOW a voulu faire de cette triade symptomatique une forme clinicogénétique spéciale, mais le syndrome pyramidal et les troubles mentaux ne sont pas toujours associés.

LEJONNE et ROSE ont décrit en 1907 une Atrophie Ch. M. comme atypique parce que les reflexes rotuliens, achilléens, olécraniens, cubitiaux et radiaux étaient exagérés. Il n'y avait ni clonus, ni signe de Babinski.

Dans l'observation de FRANÇAIS (1917), un signe de

Babinski accompagne des rotuliens vifs, alors que les achilléens et les médioplantaires sont déjà affaiblis.

BARBIER et LEVRAT publient ensuite le fils d'une malade atteinte d'une atrophie classique et dont l'amyotrophie s'accompagne au début de reflexes rotuliens polycinétiques avec un signe cutané plantaire en extension des deux côtés. GODDE, en 1921, cite une famille où le syndrome pyramidal est constant et le surprend. SCHWARZ publie en 1936 un cas semblable, et dans le travail de BËTERS, il existe deux observations avec signes pyramidaux (n° 12 et 28). Dans le premier de ces deux-ci, des troubles mentaux étaient surajoutés.

Nous ne voulons multiplier davantage les exemples et nous concluons : *un syndrome pyramidal est possible au cours de l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE*, il se retrouve en général chez tous les membres d'une famille, et il est quelquefois associé à des troubles mentaux.

La méconnaissance de cette éventualité a égaré bien des diagnostics et plusieurs de ces formes cliniques ont été publiées comme des formes de passage vers la maladie de FRIEDREICH.

Les mesures de chronaxies motrices et sensitives faites par M. BOURGUIGNON confirment la possibilité d'un syndrome pyramidal, et l'anatomo-pathologie nous montre dans deux des observations déjà publiées une altération de ces faisceaux. C'est un fait semblable que nous rapportons.

III. — AMYOTROPHIE CHARCOT-MARIE ET SPINA BIFIDA.
— MM. GUILLAIN, MATHIEU et GARCIN ont rapporté en 1925, l'histoire d'une fillette de 17 ans dont l'amyotrophie se limitait aux membres inférieurs. Les examens radiologiques ont montré un spina bifida des deux premières vertèbres sacrées. On pouvait se demander s'il existait une relation de cause à effet entre la malformation

vertébrale et la dystrophie musculaire. Les examens lipiodolés ont montré l'absence de compression et d'autre part la mesure des chronaxies aux membres supérieurs prouve une atteinte débutante de ceux-ci. Force fut donc de conclure à une simple coexistence des deux dystrophies et à l'inutilité de toute intervention chirurgicale curatrice.

LERI dans la même année a cité un cas semblable, et il existe deux autres observations où le spina bifida coïncide avec la maladie de CHARCOT-MARIE dues à PIRES WALDEMIRO et à SCHNEIDER et ABELES.

IV. — ASSOCIATION DE TROUBLES ENDOCRINIENS. — Nous réunissons ici les troubles endocriniens cités. Il n'y a pas d'unité dans ce chapitre, et la diversité des faits prouve leur indépendance de l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE.

Lhyperthyroïdie figure chez les malades de SCHWARZ, de WEINBERG, et trois cas de BËTERS.

La *déficience sexuelle* est citée par DELL' ACQUA chez deux hommes et une femme d'une même famille, dans un cas de AUBIN et LABERNADIE et chez les deux frères de SOMOGYI et FENYES.

Ces quelques observations ne sont que des exceptions et dans la règle il n'y a pas de troubles endocriniens.

TROISIEME PARTIE

ETUDE ELECTROLOGIQUE

ETUDE ELECTROLOGIQUE

Aux anciennes méthodes purement qualitatives, applications des travaux de DUCHENNE DE BOULOGNE et de ERB, s'est substitué une méthode quantitative infiniment plus précise, due à la notion de chronaxie. Celle-ci due, on le sait, aux travaux de WEISS, et de M. et Mme LAPICQUE a été appliquée chez l'homme par M. BOURGUIGNON. L'exploration électrique ainsi dotée d'un procédé de mesure infiniment plus précis renseigne sur le fonctionnement neuromusculaire avec une minutie que la clinique ne peut prétendre atteindre.

I. — REACTIONS QUALITATIVES

Nous réunissons sous ce nom les résultats de l'examen classique. Ils étaient déjà connus de CHARCOT et de Pierre MARIE à la publication de leur mémoire original et ils ont signalé l'altération de l'excitabilité des muscles en voie d'atrophie.

Nous reprenons les conclusions de SAINTON auxquelles rien n'est à ajouter :

NERFS. — Diminution considérable de l'excitabilité électrique des nerfs par les courants galvaniques et faradiques.

Certains nerfs, plus particulièrement les péroniers, les

tibiaux aux membres inférieurs, le cubital et le nerf médian aux membres supérieurs ne réagissent pas, même avec des courants de la plus forte intensité: ce sont les nerfs qui correspondent aux territoires musculaires atrophiés.

MUSCLES. — On peut observer plusieurs variétés dans la façon dont ils réagissent au courant électrique.

a) Dans les muscles en voie d'atrophie, ou même pas encore apparemment touchés, ce sont les muscles de la partie supérieure de l'avant-bras et de la partie inférieure de la cuisse, diminution de l'excitabilité faradique et galvanique.

b) Dans les muscles où l'atrophie est extrêmement manifeste (muscles de la partie inférieure de l'avant-bras, de la région antéro-externe de la jambe), la réaction de dégénérescence est plus ou moins complète.

c) Dans les muscles très fortement atteints et dans lesquels l'élément noble a presque complètement disparu, abolition de toute contraction, soit aux courants faradiques, soit aux courants galvaniques.

Chez quelques sujets, les courants, quels qu'ils soient, provoquent le long du trajet des nerfs des douleurs telles que l'exploration est presque impossible.

L'état de la sensibilité farado-cutanée est variable, elle peut être exagérée, dans la grande majorité des cas elle est diminuée ou abolie.

**

L'étude qualitative renseigne mal au début de la dégénérescence, et peut donner une réponse normale alors que l'atteinte est manifeste. BÆTERS dans son étude apporte 59 examens avec 16 cas normaux (soit 27 %). Les résultats de l'examen qualitatif n'apportent pas de préci-

sions et ne permettent pas de mesurer le degré du processus pathologique, aussi doit-on chaque fois que le fait est possible, recourir à la méthode quantitative avec mesure des chronaxies.

II. — REACTIONS QUANTITATIVES CHRONAXIES

Nous ne pouvons développer ici la notion de chronaxies et nous renvoyons au livre si complet et si documenté de M. BOURGUIGNON (*La chronaxie chez l'homme*. Masson édit. 1923). Nous rappelons seulement que *la chronaxie est un temps*.

La *rhéobase* est l'intensité minimum du courant continu nécessaire pour obtenir la contraction. C'était le seuil de DU BOIS RAYMOND. La mesure de la rhéobase varie avec les conditions d'expérience: forme des électrodes, état d'humidité de la peau, épaisseur des téguments. Au contraire, la chronaxie qui est *le temps minimum pour obtenir la contraction avec un courant d'intensité double à la rhéobase* est une constante physiologique caractéristique des propriétés d'excitabilité du muscle.

C'est aux patientes recherches de M. BOURGUIGNON que l'on doit l'application chez l'homme de cette notion expérimentale précisée par M. et Mme LAPICQUE. Toutes les mesures de chronaxies publiées dans notre travail ont été faites par M. BOURGUIGNON lui-même. Nous sommes heureux de pouvoir le remercier ici de l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé, et des conseils nombreux qu'il nous a donnés dans la rédaction de ce chapitre.

Dans l'amyotrophie CHACOT-MARIE la chronaxie a été déjà étudiée en 1922 dans un mémoire de BOURGUIGNON et FAURE BEAULIEU, où ils montrent les modifications fondamentales. DE BUSCHER et MASSION VERNIORY

(1934) puis MELDOLES¹ (1936) ont publié les résultats de leurs recherches.

MUSCLES ET NERFS MOTEURS. — L'élévation des chronaxies traduisant une dégénérescence partielle des muscles est constante dès le début de la maladie. *Les modifications des chronaxies précèdent l'altération clinique.* Elles font prévoir l'atteinte des membres supérieurs quand les inférieurs sont encore seuls amyotrophiés. Nos observations 5 et 6 en sont deux exemples.

Les modifications chronaxiques reproduisent la topographie distale de l'amyotrophie CHARCOT-MARIE. Les muscles des racines des membres, des ceintures, du tronc, du cou et de la face sont indemnes. *Le domaine des altérations chronaxiques est plus étendu que celui des altérations cliniques.* La chronaxie permet de limiter sur le vivant la frontière exacte du processus de dégénérescence. Dans le domaine atrophié il existe des modifications qualitatives de la contraction, mais dans les muscles sus-jacents il existe encore des modifications nettement pathologiques mais insuffisantes pour entraîner des troubles cliniques.

C'est dans ces muscles où la dégénérescence est latente que l'on observe les tremulations fibrillaires.

M. BOURGUIGNON a montré qu'il existe une corrélation entre le territoire amyotrophié et la chronaxie normale des muscles. *Les muscles à chronaxie moyenne sont les plus malades.* En mesurant les temps en millièmes de seconde il a montré que les muscles se groupent en trois catégories suivant des règles précises :

Petites chronaxies 0,06 à 0,12

Moyennes chronaxies 0,16 à 0,32

Grandes chronaxies 0,40 à 0,70

Les premiers sont les moins touchés, et les seconds sont frappés au maximum. Cette corrélation se retrouve

dans toutes nos observations aux membres supérieurs et inférieurs.

Cette constatation est fort importante au point de vue doctrinal. La topographie musculaire n'est ni tronculaire, ni radiculaire, elle est *chronaxique*.

En quantité, l'altération dans les territoires atrophiés dépasse dix fois la valeur normale mais elle n'atteint guère plus de 25 à 30 millièmes de seconde, alors que dans les myopathies les chronaxies les plus basses sont au-dessus de cette valeur. L'examen électrique permet de séparer ces deux maladies.

L'excitation longitudinale dans les muscles atrophiés donne une valeur plus élevée que l'excitation au point moteur. Elle montre l'existence de fibres lentes disséminées, et traduisant la diffusion de la dégénérescence. Il existe dans le muscle des fibres dont les chronaxies sont différentes et ce sont les plus lentes que l'excitation longitudinale interroge.

En qualité, la contraction musculaire varie suivant l'allongement de la chronaxie. Si la chronaxie ne dépasse pas dix fois la valeur normale, la contraction reste vive. Au delà la décontraction se ralentit, c'est une forme de transition avec le stade suivant que l'on peut voir dans la maladie de CHARCOT-MARIE, la contraction galvanotinique. Dans ce cas elle dure aussi longtemps que le courant continu est maintenu. Elle correspond à une chronaxie de 5 à 20 millièmes de seconde.

Mais on ne voit jamais la réaction myotonique qui demeure pathognomonique de la maladie de THOMSEN et des myopathies; la contraction, devenue beaucoup plus lente, se prolonge au delà de l'excitation. Elle correspond à une chronaxie de 40 à 80 millièmes de seconde que l'on ne voit jamais dans la maladie qui nous occupe.

Ainsi l'examen électrique fournit un moyen de diffé-

rencier l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE des myopathies problème souvent difficile à résoudre par les seuls moyens de la clinique.

L'INFLUENCE DU FROID. — L'action paralysante du froid qui détermine le phénomène de DAWIDENKOW s'explique facilement par l'étude des chronaxies. Les travaux de BOURGUIGNON et TARAUCÉANU ont étudié l'excitabilité des muscles de l'avant-bras plongé dans un bain froid entre 5 et 10° pendant plusieurs minutes. La chronaxie s'élève jusqu'à quinze ou vingt fois la valeur initiale. C'est d'ailleurs un phénomène connu en électrologie que par temps froid, en hiver, il est impossible de trouver les chronaxies normales des muscles dans une pièce non chauffée.

On conçoit que chez un malade, au début de son amyotrophie, à la phase préclinique où les chronaxies sont déjà augmentées, le froid en les allongeant davantage arrête temporairement l'excitabilité musculaire et détermine le phénomène de Kaltparese.

Ce peut être, comme dans les observations de DAWIDENKOW, le symptôme révélateur de la maladie.

NERFS SENSITIFS. — La recherche des chronaxies sensitives suivant la technique établie par M. BOURGUIGNON montre souvent une altération de celles-ci alors que la sensibilité paraît intacte.

L'altération n'est d'ailleurs pas constante, nous la trouvons normale chez nos malades 5 et 6, et nous la trouvons augmentée chez nos malades 8 et 9.

CHRONAXIES et SYNDROMES PYRAMIDAUX. — Dans plusieurs de nos observations (n° 4 et 5) on remarque les modifications chronaxiques décrites dans le syndrome pyramidal : renversement du rapport des chronaxies mo-

trices antérieures et postérieures avec maintient de la chronaxie cutanée plantaire.

Cliniquement, le syndrome pyramidal est souvent difficile à mettre en évidence lorsque le malade est notablement amyotrophié. L'importance musculaire empêche l'extériorisation de la vivacité des reflexes et du signe de Babinski. Tout peut se réduire à un reflexe controlatéral des adducteurs, et à une exagération des reflexes des membres supérieurs.

Mais l'étude des chronaxies permet toujours de déceler l'atteinte pyramidale lorsque celle-ci existe.

CHRONAXIES ET SYNDROME CEREBELLEUX. — L'existence d'un syndrome cerebelleux se caractérise par une inégalité des chronaxies des muscles antagonistes. L'inégalité entre les pronateurs et supinateurs explique l'adiadococinésie. L'inégalité des muscles antérieur et postérieur de l'épaule explique le tremblement intentionnel.

C'est une telle constatation qui fut faite chez la sœur et le frère de nos observations 4 et 5.

Selon M. BOURGUIGNON, l'atteinte des voies cérébelleuses s'accompagnerait d'une modification de l'excitabilité labyrinthique au courant électrique. Partant de l'étude du vertige voltaïque dont il parvient à déterminer le seuil, il a décrit une *chronaxie vestibulaire* qu'il trouve modifiée dans le syndrome cerebelleux. C'est ce phénomène qui a été retrouvé chez nos deux malades.

L'interprétation des chronaxies vestibulaires est encore discutée. Il peut s'agir d'une excitation des otocories dans l'un des canaux semi-circulaires et non d'une interrogation directe du nerf vestibulaire (LAPICQUE) mais le fait reste valable en lui, et nous ne pouvons entrer ici dans cette controverse.

Il n'est d'ailleurs pas surprenant de trouver une atteinte discrète cérébelleuse chez des malades atteints

d'amyotrophie CHARCOT-MARIE. A l'autopsie de l'une de nos malades nous avons trouvé une atteinte très importante des voies cérébelleuses que la clinique n'avait jamais soupçonnée. Il est possible que chez cette femme, la mesure des chronaxies des muscles antagonistes aurait permis de le prévoir.

*
**

L'étude de l'excitabilité électrique est entrée dans une phase nouvelle avec la mesure des chronaxies. Celle-ci « permet de faire de l'histologie sur le vivant » suivant une expression chère à M. BOURGUIGNON. Elle détermine la dégénérescence dès la naissance du processus, elle en mesure le degré, et permet de suivre l'efficacité d'un traitement.

Nous sommes encore peu armés contre l'amyotrophie CHARCOT-MARIE. La dielectrolyse iodée transcérébromedullaire apporte une amélioration légère, et c'est par l'étude des chronaxies que nous avons pu vérifier que la sensation de régression subjective de nos deux malades 4 et 5 correspondait bien à une amélioration légère du processus dégénératif.

QUATRIEME PARTIE

ETUDE ANATOMIQUE



CHAPITRE I

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Avant de réunir les résultats des examens anatomiques déjà publiés nous apportons le compte rendu de l'examen histologique du système nerveux central de notre malade n° 2 Antoinette G..., née Lehongre.

I. — EXAMEN HISTOLOGIQUE INEDIT

Nous étudierons successivement les lésions medullaires et les lésions sus-médullaires.

A. — LESIONS MEDULLAIRES.

Les colorations de WEIGERT, de PALL et de LOYEZ, permettent de suivre la dégénérescence myelinique sur toute la longueur du nevraxe.

C'est au *segment lombaire* que prédominent les lésions. La dégénérescence porte sur la presque totalité des cordons de GOLL et de BURDACH, ne respectant que la région cornu commissurale et la zone adjacente.

Dans les cordons latéraux, on trouve un éclaircissement triangulaire bilatéral et symétrique en marge de la substance grise et correspondant à la région des faisceaux pyramidaux croisés.

Le segment antérieur est presque normal.

Les vaisseaux sont abondants et dilatés dès ce niveau mais c'est dans le segment suivant que leur importance est maximum.

Les racines antérieures, et surtout les postérieures ont une dégénérescence très marquée. Elle s'atténue dans les régions sus-jacentes.

Dans le segment dorsal la demyelinisation se localise dans la totalité du cordon de GOLL et la partie interne du cordon de BURDACH. La zone de LISSAUER est presque normale. Dans les cordons latéraux, on retrouve la même clarté dans la région des faisceaux cérébelleux dont la dégénérescence commence à ce niveau. La raréfaction cérébelleuse l'emporte sur celle du faisceau pyramidal, il n'y a pas de limite franche entre les deux faisceaux.

Les trousseaux de fibres au voisinage de la substance grise sont très bien myélinisés.

On est également frappé par le développement de la vascularisation. Les vaisseaux sont dilatés et abondent dans la substance grise, la région commissurale, les cornes postérieures et surtout dans les cordons postérieurs, où ils semblent circuler dans des plans de clivage. Il existe une fissure médiane en véritable coup de hache qui arrive presque à la commissure grise. Dans ce septum médian circulent des vaisseaux à parois épaissies dans un tissu semblable à celui de la méninge.

La technique de PERDRAU montre la paroi vasculaire épaissie avec une dégénérescence hyaline, sans aucune infiltration cellulaire environnante. Les veines sont réduites à l'endothélium avec dégénérescence hyaline de toute la paroi. Le processus ne rappelle en rien un aspect inflammatoire et évoque plutôt une allure angiomateuse.

A partir de la région dorsale haute la topographie de la démyélinisation se limite et se précise davantage, prenant l'aspect que l'on va retrouver dans la région cervicale.

Au segment cervical la zone de dégénérescence se limite main-



Fig. I. — Coupe de la région lombaire.



Fig. II. — Coupe de la région dorsale.

tenant à un triangle bien net correspondant à peu près aux cordons de GOLL. C'est un aspect bien typique de la dégénérescence secondaire en coin. La dégénérescence y est presque totale, surtout en arrière, les forts grossissements montrent que le nombre des fibres myélinisées ne dépasse pas le cinquantième de la normale.

Dans la région latérale, l'atteinte des faisceaux cérébelleux est toujours intense surtout pour le faisceau direct de FLECHSIG dont les deux tiers ont disparu.

Les neurofibrilles ont été étudiées par les techniques de BIELS-

*
**

Les vaisseaux ont, à ce niveau, un aspect normal. CHOWKY et de GROS. Le réseau est très détérioré. Fonte de nombreuses neurofibrilles, et les fibrilles persistantes sont agglomérées. Il subsiste des cylindraxes dans la zone démyélinisée, la plupart sont nus. On est surpris par la conservation d'un grand nombre de cylindraxes. L'aspect rappelle un peu ce que l'on voit dans la sclérose en plaques.

On ne voit pas avec ces colorations d'anomalies dans la région pyramidale.

*
**

La nevroglie a été étudiée par les techniques de ALZHEIMER et de HOLZER.

Il existe une grosse réaction nevroglique dans la zone démyélinisée postérieure. Il existe également des tassements nevrogliques autour des vaisseaux très nets dans la zone postérieure.

Les corps amyloïdes sont très abondants dans les cordons postérieurs, et d'autant plus que la dégénérescence est plus accentuée. Ils ont une structure concentrique comme des bulbes d'oignon, et au BIELSCHOWSKY ils prennent un aspect hyalin. On sait les rapports qui unissent la nevroglie et les corps amyloïdes.

*
**



Fig. III. — Coupe de la moëlle cervicale.



Fig. IV. — Coupé du bulbe.

La substance grise a été étudiée par la technique de NISSL. Il existe des lésions cellulaires dans les cornes antérieures. Les cellules sont un peu diminuées en nombre, quelques-unes sont altérées avec vacuolisation, le noyau est souvent invisible ou rejeté à la périphérie. Dans les cornes postérieures la substance nerveuse est raréfiée autour des vaisseaux et prend un état précriblé. Les lésions ne sont pas considérables.

Les lésions cellulaires sont importantes mais elle ne rendent pas suffisamment compte de l'importance des dégénérescences réelles. Un grand nombre d'éléments a disparu, entraînant une atrophie de la substance grise. Ce fait est démontré par une modification de formes des cornes motrices. Elles sont étriquées, anguleuses, à contour épineux et polycyclique comme dans la région cervicale.

**

Les méninges sont épaissies sur toute la périphérie de la moëlle et contiennent à leur intérieur des vaisseaux dilatés. Il existe deux zones dans l'épaisseur des méninges. L'une périphérique avec de petits trousseaux collagènes, l'autre centrale avec une gliose marginale. Les deux processus sont équivalents dans la région lombaire.

Plus haut l'hypertrophie piale prédomine sur la gliose marginale.

B. — LÉSIONS SUS-MEDULLAIRES. — Les lésions nerveuses ne se limitent pas à la moëlle et peuvent se suivre assez loin dans le tronc cérébral et au niveau du cervelet.

Le bulbe. — L'atrophie du noyau de GOLL fait suite à l'altération du faisceau correspondant. Le noyau de BURDACH paraît normal. Le faisceau cérébelleux de FLECHSIG n'est pas très dégénéré à ce niveau.

Le ruban de REIL ne paraît pas altéré à priori, cependant la couche interolivaire est un peu étroite.

Le faisceau hétérogène est atrophié et entraîne une rétraction médiane qui accentue le sillon retro-olivaire.

Le faisceau solitaire est très pâle, montrant ici une atteinte du protoneurome sensitivomoteur des nerfs mixtes craniens. Celle-ci était déjà connue dans l'hérédotaxie cérébelleuse et MM. GUILLAIN, MOLLARET et IVAN BERTRAND ont montré sa constance dans la maladie de FRIEDREICH.

Les olives et le faisceau pyramidal sont normaux.

La Protubérance. — Le pied est normal, et contraste avec une calotte grêle et très atrophiée. La disproportion est évidente.



Fig. V. — Coupe de la protubérance.

Les lemniscus sont très diminués de volume, le ruban de REIL médian est mince, et le ruban de REIL latéral est filiforme. Les pédoncules cérébelleux supérieurs sont atrophiés.

Dans le pied les fibres pontocérébelleuses sont assez denses et peu altérées, par contre les fibres pyramidales n'apparaissent pas très bien myélinisées à ce niveau.

Les Pédoncules. — A ce niveau, nous n'avons pas trouvé d'autre altération qu'une atrophie des lemniscus qui prolonge l'aspect vu à la coupe sous-jacente.

Le pied du pédoncule est normal, le noyau rouge et les noyaux oculomoteurs sont indemnes.

Le cervelet. — Son aspect est très proche de celui de la maladie de FRIEDREICH. Insistons sur l'intégrité de la substance blanche.

Les cellules de PURKINJE sont inégalement distribuées, des secteurs en sont privés, et en quelques endroits existent des hétérotopies qui paraissent d'origine embryonnaire. Des cellules ne sont pas à l'alignement, et quelques-unes sont au-dessus du niveau normal. L'altération consiste donc plus en une modification dans la disposition cellulaire que dans leurs formes.

La couche des grains est très atrophiée.

Les lobes quadrilatères sont beaucoup plus altérés que le vermis.

Les noyaux dentelés montrent au Nisse des altérations cellulaires importantes avec atrophie du corps cellulaire, et images de dégénérescence. Ces lésions aboutissent quelquefois à une fonte kystique ou polykystique du corps cellulaire du noyau dentelé.

Les noyaux gris centraux et le cortex ne nous ont pas paru altérés.

Le résultat de cette autopsie donne des lésions très voisines de ce qui a été décrit dans la maladie de FRIEDREICH.

Au niveau de la moëlle l'image de la démyélinisation portant à la fois sur les cordons postérieurs et sur les cordons latéraux n'est pas classique dans la maladie de CHARCOT-MARIE, et se rapproche beaucoup de la maladie de FRIEDREICH. Dans celle-ci l'atteinte des cordons pyramidaux et cérébelleux est encore plus intense.

Au niveau du bulbe, les figures sont encore très proches mais la maladie de FRIEDREICH donne une atteinte plus importante des voies cérébelleuses et des rubans de REIL.

Le cervelet est sensiblement le même.

Il est curieux de constater que cette maladie n'a jamais présenté de son vivant de signes cérébelleux, et l'atteinte de ces voies est une découverte anatomique. Le diagnostic ne saurait être suspecté puisque la malade appartient à la famille de maladie de CHARCOT-MARIE la plus étudiée en France.

§ II. — SYNTHÈSE DES CAS DÉJÀ PUBLIÉS

Les lésions de la maladie de CHARCOT-MARIE ne nous sont connues que par un très petit nombre d'autopsies. VIRCHOW et FRIEDREICH en ont probablement publié les deux premiers cas, mais leurs observations sont brèves, elles nous paraissent insuffisantes aujourd'hui, et ils n'avaient pas à leur disposition les techniques modernes.

Les observations utilisables sont au nombre de treize : MARINESCO (1894), SIEMERLING (1899), SAINTON (1899), PLACZEK (1899), DEJERINE-Armand DELILLE (1903), GIERLICH (1907), WESTPHAL (1908), AOYAMA (1910), WILSON (1918), ARTOM (1920), PETTE (1924), MARINESCO (1928), PFEIFFER (1934).

Nous éliminons de cette liste la névrite interstielle hypertrophique dont il existe presque autant de vérifications (DEJERINE-SOTTAS, etc...), les cinq cas d'atrophie avec lésions des nerfs exclusivement, souvent confondues avec l'amyotrophie CHARCOT-MARIE (CASSIRER et MASS, DUBREUILH, etc...), et plusieurs relations où le système nerveux est intact et où il s'agissait probablement de

myopathies (OPPENHEIM et CASSIRER, SPILLER, WOLFAHRT).

LES MUSCLES. — L'atteinte des muscles prédomine naturellement aux extrémités. Les muscles des cuisses et des avant-bras sont les moins atteints. On ne trouve qu'un peu de pâleur à leur niveau, ceux des jambes, beaucoup plus atrophiés sont d'une couleur jaunâtre, vieille cire, et les muscles les plus altérés, les pédieux, les petits muscles des mains constituent un véritable magma où l'on n'aperçoit plus de chair musculaire.

Histologiquement, la lésion commence par une diminution volumétrique des fibres musculaires plus ou moins diffuse avec conservation de la striation, et augmentation du nombre des noyaux périfasciculaires. Le tissu conjonctif prolifère.

Puis la fibre s'atrophie, perd sa striation et se réduit à la gaine conjonctive amincie contenant à son intérieur les noyaux sériés entourés de granulations soudanophiles. On trouve tous les degrés d'atrophie côte à côte, et même plusieurs stades peuvent coexister sur une même fibre, l'un des segments étant normal avec simple multiplication des noyaux, le suivant diminué de volume avec granulations soudanophiles, et le dernier de calibre diminué a perdu sa striation et les noyaux sont augmentés en nombre.

Les vaisseaux intramusculaires ont une paroi épaissie tendant à la sclérose et à l'oblitération de la lumière.

Les nerfs intramusculaires sont en dégénérescence lorsque les muscles sont très altérés. Dans une biopsie faite par LEPINE on trouve aussi une altération certaine des fibres nerveuses avec figures de dégénérescence.

LES NERFS PERIPHERIQUES. — Leur aspect extérieur n'a rien de particulier. Les nerfs ne sont pas augmentés.

de volume et ce fait est un caractère différentiel avec la maladie de DEJERINE et SOTTAS. Les nerfs de la racine des membres sont à peu près intacts, les lésions sont plus marquées à l'avant-bras, au poignet et à la jambe. Les nerfs exclusivement sensitifs sont intacts, en particulier les collatéraux des orteils et des doigts sont normaux (DEJERINE).

A la coupe des troncs nerveux on voit une altération du tissu intersticiel avec développement des cellules adipeuses, hypertrophie de la gaine lamelleuse, et sclérose interfasciculaire. Le nombre des tubes nerveux altérés varie suivant le degré de la lésion.

A la dissociation on décrit des fibres contenant encore de la myéline, mais celle-ci est réduite en boules ou en fragments, et d'autres plus minces dont la myéline a disparu et où les cylindraxes circulent dans le syncytium de SCHWAN soit isolés, soit réunis en minces faisceaux, les noyaux du syncytium sont augmentés en nombre.

Mais tous les examens se confirment pour reconnaître l'extrême rareté de la dégénérescence Wallerienne. Les fibres disparaissent par un processus d'atrophie simple, sans que les éléments intersticiels aient une autre réaction qu'une légère sclérose cicatricielle.

LA MÔELLE. — La mœlle ne présente aucune anomalie dans sa conformation extérieure et ses dimensions.

a) *Les méninges* sont généralement normales; dans le cas DEJERINE une plaque de méningite chronique recouvrait toute l'étendue des cordons postérieurs, et dans celui de PLAZECK il y avait une ossification de la méninge. Dans notre cas il y a un épaissement généralisé de la méninge avec dilatation des vaisseaux mais en aucun endroit l'aspect n'est inflammatoire.

b) Dans la *substance grise*, l'altération des *cornes antérieures* est la plus souvent signalée, mais tous les au-

teurs ne l'ont pas retrouvée. Les cellules peuvent être un peu diminuées en nombre, et surtout elles sont altérées, le maximum étant réalisé dans le segment lombosacré.

A un premier degré il existe une surcharge pigmentaire avec raréfaction de la substance chromatophile, le noyau et le nucléole sont refoulés mais la cellule n'est encore que peu modifiée dans sa forme et son volume.

A un degré plus avancé, les cellules prennent une forme arrondie et perdent leurs prolongements, les éléments chromatophiles ont presque disparu, et des vacuoles cytoplasmiques occupent le centre de la masse protoplasmique.

Dans les *cornes postérieures* il est rare de trouver des cellules altérées, mais les colonnes de CLARKE sont modifiées dans la moitié des cas, les fibrilles sont diminuées et les cellules sont altérées.

Toutes ces lésions sont maximum dans la région sacrolombaire, et elles peuvent se retrouver à un degré atténué jusqu'à la région cervicale.

c) La *substance blanche* contient les altérations les plus systématisées. La lésion capitale est dans les cordons postérieurs. Les colorations de Weigert, de Pal et de Loyez montrent une démyélinisation des *cordons de GOLL* et de BURDACH.

La lésion est maximum généralement dans la région lombaire, occupant la totalité du cordon de GOLL et presque tout le cordon de BURDACH, mais la région cornu-commissurale et la zone de LISSAUER sont généralement conservées, la périphérie des cordons postérieurs au contact de la pie mère est parfois respectée.

En général, la lésion va en se rétrécissant dans les segments supérieurs et dans la région cervicale elle prend un aspect bien limité en triangle juxta médian, aspect de

dégénérescence secondaire. Dans le cas de DEJERINE la lésion prédominait dans les régions supérieures de la moelle et décroissait dans les régions inférieures.

L'atteinte des cordons de GÖLL et de BURDACH se retrouve dans toutes les autopsies d'amyotrophie CHARCOT-MARIE. Elle n'est pas aussi intense que dans le tabès avancé, et il subsiste des fibres normales.

Les cordons latéraux sont généralement intacts. SAINTON avait décrit une atteinte unilatérale d'un faisceau pyramidal qu'on ne peut retenir, le malade ayant été frappé d'hémiplégie six semaines avant sa mort. De même dans le cas de PFEIFFER la pellagre surajoutée explique l'altération des cordons latéraux. Mais il existe deux observations dues à GIERLICH et à SIEMERLING où l'atteinte de la voie pyramidale semble due à l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE elle-même. Ces deux observations se rapprochent donc de la nôtre.

L'atteinte des voies cérébelleuses est également signalée par GIERLICH (GOWERS et FLECHSIG) et par AOYAMA (FLECHSIG). La démyélinisation était toujours incomplète et sans systématisation nette.

d) *les ganglions spinaux et les racines.*

Les racines antérieures sont intactes dans toutes les observations sauf celles de AOYAMA et SIEMERLING.

Les racines postérieures sont plus souvent altérées. Dans les cas de SAINTON et de MARINESCO (1894) il y a une forte proportion de fibres en dégénérescence. Au contraire dans les cas de DEJERINE et le cas récent de MARINESCO, il n'y a presque pas de fibres altérées.

Les ganglions spinaux ont pu être examinés par SAINTON et par MARINESCO. Il existe dans ces deux cas une forte altération cellulaire avec formation de nodules résiduels, et des cellules ont une chromatolyse centrale avec un noyau rejeté à la périphérie. Les nodules résiduels

proviendraient de la disparition des cellules nerveuses, des cellules satellites multipliées se substitueraient au corps du neurone disparu.

DEJERINE a fait également une étude très complète des ganglions spinaux et il les a trouvés intacts à tous les niveaux.

e) *Les vaisseaux sanguins* ne sont presque jamais signalés. PETTE en parle dans sa relation. Leur paroi était épaissie surtout dans les cordons postérieurs et il existait quelquefois de la sclérose des vaisseaux. Dans aucune des observations publiées on ne semble avoir vu une vascularisation aussi modifiée que dans le cas dont nous avons apporté le compte rendu.

LESIONS SUS-MEDULLAIRES. — La plupart des observations se contentent de dire que aucune modification ne fut notée au-dessus de la moelle. Seules, deux observations signalent une atrophie des noyaux bulbaires. WESTPHAL a trouvé une atrophie du noyau de l'hypoglosse, et AOYAMA a trouvé une atrophie des noyaux de l'hypoglosse, du pneumogastrique et du facial.

CHAPITRE II

P A T H O G E N I E

Il est bien difficile de relier les lésions anatomiques constatées, aux manifestations cliniques de la maladie. C'est devant cette discordance anatomo-clinique que les neurologistes discutent depuis cinquante ans.

Ils ont d'emblée éliminé une myopathie et admis la probabilité d'une origine médullaire; en se basant sur la topographie de l'amyotrophie, le caractère des réactions électriques, et l'existence de contractions fibrillaires.

CHARCOT et Pierre MARIE n'avaient soulevé que des hypothèses. Ils n'avaient pas de documents anatomiques.

Cette conception a été combattue par HOFFMANN qui a voulu voir un processus de polynévrite disséminée, d'où le nom de *neurale muskelatrophie* qu'il avait proposé. SIEMERLING, MARINESCO, SAINTON et PETTE ont montré que l'hypothèse de HOFFMANN ne correspondait pas à la réalité.

L'AMYOTROPHIE. — Elle s'explique par les lésions de la corne antérieure. La majorité des autopsies ont montré, comme dans la nôtre, une altération des cellules dans les segments correspondants aux territoires atrophiés. On est frappé par le petit nombre des cellules altérées. C'est une illusion — croyons-nous. Le processus est très lent,

il ne frappe qu'un petit nombre de cellules à la fois, et celles qui sont altérées disparaissent au fur et à mesure de leur dégradation.

Au moment de l'autopsie, après une très longue évolution, comme ce fut toujours le cas chez les malades que l'on put vérifier anatomiquement, la majeure partie des cellules malades dans les cornes antérieures étaient disparues depuis longtemps.

Nous pensons que notre opinion est confirmée par la dimension réduite de la substance grise qui, surtout au segment lombaire, prend un aspect étriqué, anguleux, à contour épineux et polycyclique très anormal à ce niveau.

L'ATTEINTE DES CORDONS POSTERIEURS. — Il est plus difficile d'expliquer le contraste entre l'atteinte des cordons postérieurs et le minimum de troubles sensitifs consécutifs.

Il n'est pas impossible que la persistance d'un certain nombre de cylindraxes dans la zone démyélinisée, que nous avons constaté avec les techniques argentiques de BIELSCHOWSKY expliquent simplement cette discordance, par un processus comparable à celui de la sclérose en plaque, où la démyélinisation est toujours plus étendue que la destruction des tubes nerveux conducteurs.

Il nous semble que l'abolition des reflexes tendineux, et les troubles de la sensibilité profonde, soient proportionnels à l'atteinte des racines postérieures. Dans la névrite intersticielle hypertrophique de DEJERINE-SOTTAS où la lésion radiculaire est maximum, ces symptômes sont réalisés avec autant de netteté que dans le tabès ou la maladie de FRIEDREICH.

Dans la maladie de CHARCOT-MARIE l'atteinte des racines postérieures est toujours discrète et les signes précités sont toujours atténués.

QUEL EST LE POINT DE DEPART DE LA DEGENERESCENCE ?

— Il n'est certainement pas névritique. Est-il médullaire comme le pensaient CHARCOT, Pierre MARIE, SIEMERLING, c'est possible. D'autres avec MARINESCO, PETTE croient plutôt à un début dans le ganglion rachidien postérieur. Nous n'avons pas pu vérifier son état sur l'autopsie que nous avons pratiquée.

Mais il ne faut pas perdre de vue que la maladie de CHARCOT-MARIE est une maladie héréditaire. Elle est apportée dans l'œuf dès la conjugaison des deux gamètes.

Une origine aussi précoce nous fait entrevoir que le processus originel qui nous échappe encore, puisse retentir d'une manière profonde sur le développement, la physiologie, le fonctionnement du système nerveux.

Il n'est pas certain qu'il y ait un point de départ unique lésionel se propageant de proche en proche comme dans une dégénérescence Wallerienne. Nous ignorons tout du processus. Les recherches chimiques sur le métabolisme musculaire, sur l'élimination des acides aminés (SMALL et MILHORAT, MELDOLESI) n'ont montré aucune perturbation.

Il ne semble s'agir davantage d'un trouble fonctionnel pancréatique perturbant l'assimilation des protides et agissant secondairement sur le muscle (MELDOLESI).

Est-ce un trouble d'oxydation, ou une perturbation des ferments cellulaires comme le soutient MARINESCO, c'est possible, mais il faut encore le démontrer.



On se contente de dire qu'il s'agit d'une abiotrophie neuromusculaire (KINNIER-WILSON) mais ce n'est qu'un mot. Déjà en 1913 SOUQUES posait le problème dans les lignes suivantes, il subsiste encore en entier aujourd'hui.

« On peut se demander s'il ne s'agit pas d'une dégénération simultanée de la moëlle et des nerfs, d'un arrêt de développement, d'une fragilité héréditaire de plusieurs départements du système nerveux. Le dernier mot n'est pas dit, et il le sera sans doute difficilement, étant données les obscurités qui enveloppent la nature des atrophies spontanées du système nerveux, c'est-à-dire la genèse des maladies hérédo-familiales nevropathiques. »

CINQUIEME PARTIE



ETUDE GENETIQUE



CHAPITRE I

L'HEREDITE DE LA MALADIE DE CHARCOT-MARIE

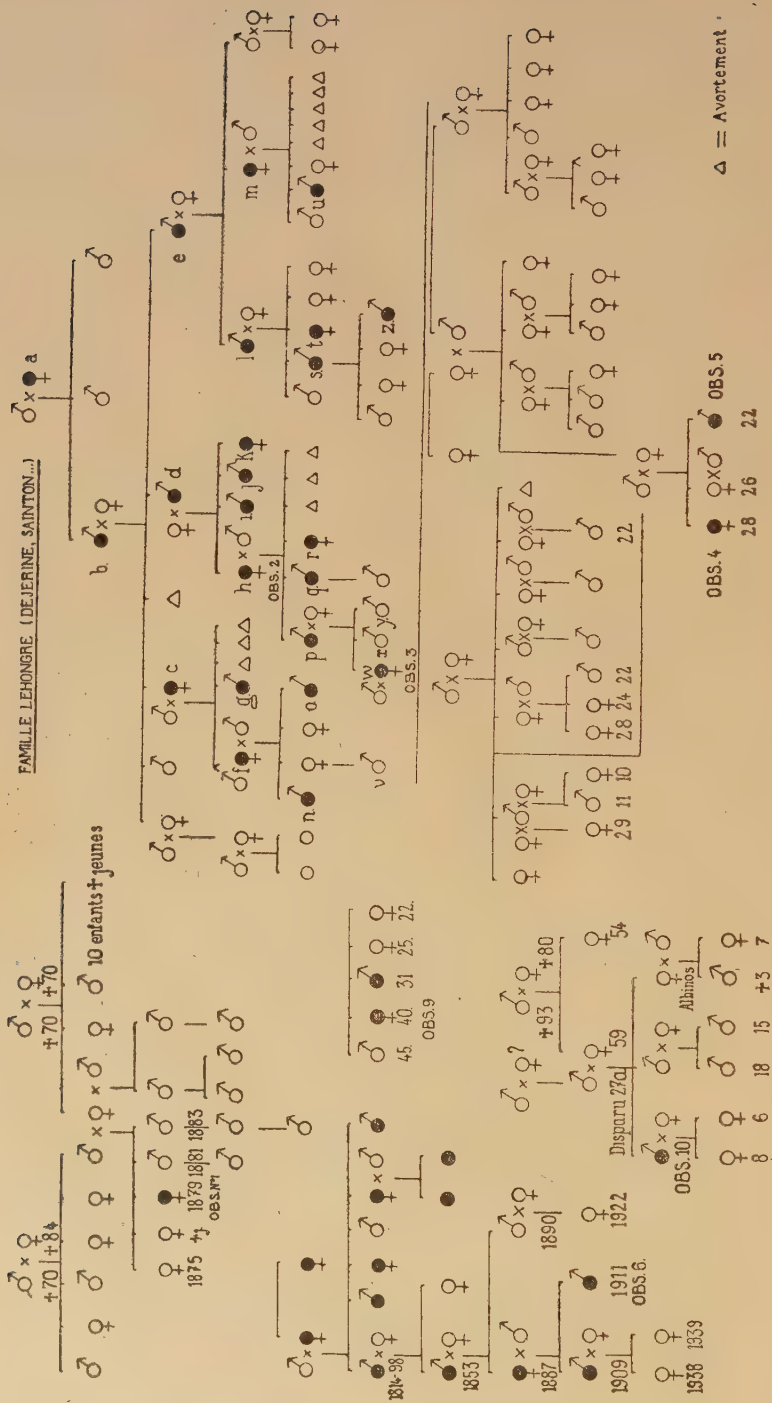
L'amyotrophie de CHARCOT-MARIE, maladie hérédofamiliale, nous conduit à l'étude de l'hérédité et de la transmission des caractères parentaux. La génétique, science née d'hier, s'applique à en préciser les lois.

Au XIX^e siècle les faits concernant l'hérédité déroutaient les chercheurs, et en médecine on faisait volontiers intervenir la syphilis chaque fois qu'un caractère anormal se transmettait des parents aux enfants.

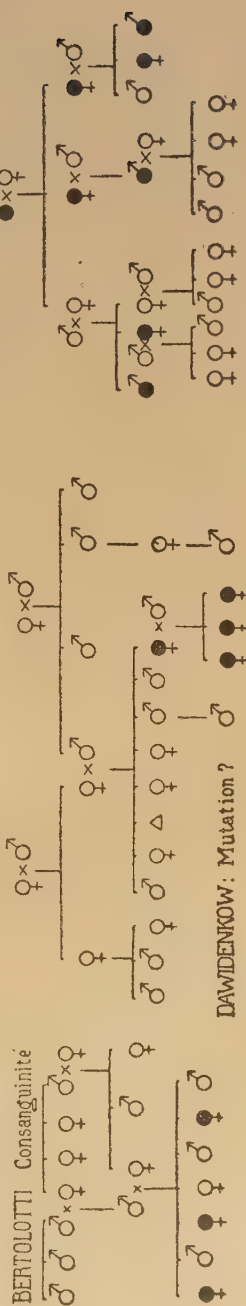
Lorsque NAUDIN et MENDEL découvrirent chez les végétaux des lois statistiques, le fait parut sans importance et retomba dans l'oubli. Ce n'est qu'en 1900 que les lois de MENDEL furent à nouveau découvertes par plusieurs botanistes, et presque aussitôt CUENOT et BATESON les étendaient au monde animal. MORGAN en trouvant l'animal de choix pour poursuivre cette étude, avec la *Drosophile*, allait apporter une explication matérielle avec la théorie chromosomique. Il allait même très loin et localisait sur chacun des chromosomes les facteurs héréditaires — nous disons les gènes — dont il étudiait la transmission.

Les lois de MENDEL sont aujourd'hui admises en botanique et en zoologie. S'appliquent-elles à l'homme? Nous

FAMILLE LEHONGRE (DEJERINE, SAINTON...)



Δ = Avortement



DAWIDENKOW: Mutation?

donnent-elles le moyen de suivre la transmission d'une maladie héréditaire ?

Le fait est encore discuté, et l'étude de l'hérédité est difficile chez l'homme. La faible fécondité de l'espèce humaine en comparaison avec les végétaux, et même les animaux de laboratoire est un obstacle important pour apprécier une loi statistique basée sur l'étude d'un grand nombre. L'impossibilité de guider les croisements, les unions d'être humains étant « conditionnées par de toutes autres considérations que celles qui intéressent le généticien », nous interdit toute possibilité d'expérimentation. Enfin, troisième obstacle, une observation humaine ne porte que sur un petit nombre de générations, il n'y a que trois générations par siècle en moyenne, et dans une famille le passé pathologique des ancêtres est toujours oublié.

On peut en conclure que jamais les lois de l'hérédité n'auraient été découvertes chez l'homme. Mais puisque les végétaux et les animaux nous ont permis de les préciser pouvons-nous les lui appliquer ?

La race humaine obéit à toutes les grandes lois de la biologie, mais cet argument ne saurait convaincre les sceptiques. On a essayé de les appliquer à la transmission de caractères normaux : couleur ou forme des cheveux, couleur des yeux, couleur de la peau. Une semblable entreprise s'avère des plus difficiles. Ces particularités relèvent de plusieurs caractères et la complexité de la transmission fait que son mécanisme nous échappe. Vouloir forcer les faits risque de jeter le discrédit sur le Mendélisme.

La découverte des deux facteurs A et B générateurs des groupes sanguins nous apporte enfin un exemple indiscutable de transmission Mendélienne. L'étude des maladies familiales va nous en donner d'autres exemples.

La maladie de CHARCOT-MARIE se prête bien à une

telle étude. Ses caractères sont assez précis pour pouvoir déterminer dans une famille les sujets frappés et les sujets indemnes et la maladie n'est pas assez grave pour empêcher les sujets de faire souche et de se reproduire.

LES TROIS TYPES DE L'HEREDITE MENDELIENNE

Il n'est pas dans le cadre de ce travail de reprendre en détail les lois de MENDEL, nous renvoyons pour complément d'information au manuel classique de GUYENOT. Mais il est indispensable de rappeler brièvement les grands caractères des trois types de l'hérédité Mendélienne.

I. — HEREDITE DOMINANTE. — La maladie dans ce cas est liée à un facteur M qui domine un facteur de bonne santé s correspondant. Un malade peut être MM, il est homozygote, ce qui est rare, ou bien Ms, il est hétérozygote, c'est la règle. L'union de ce dernier avec un sujet sain transmet la maladie à la moitié de ses enfants:

$$Ms \times ss = 2 Ms + 2ss$$

Remarquons une fois pour toutes que les proportions ne sont que des probabilités, au sens mathématique du mot, et que pour les vérifier avec certitude il faut un grand nombre de sujets.

Les deux caractères cliniques de l'hérédité dominante sont donc:

1° la *transmission continue* de la tare, et les sujets sains n'ont que des descendants sains.

2° les enfants des malades sont atteints dans une *proportion de 50 %*.

II. — HEREDITE RECESSIVE SIMPLE. — Dans ce deuxième type le caractère morbide m est dominé par le caractère sain S correspondant. Un malade est obligatoirement

du type mm, mais il y a deux types de sujets sains; les uns sont vraiment SS, les autres sont des porteurs inapparents de la tare Sm.

Le facteur m se transmet de générations en générations en restant latent jusqu'au jour où deux de ses porteurs s'unissent. Le quart de leur descendants est frappé:

$$Sm \times Sm = SS + 2 Sm + mm$$

et si un malade s'unit à un porteur latent, mais c'est plus rare, la moitié de la descendance est touchée,

$$mm \times Sm = 2 Sm + 2 mm.$$

Au contraire un malade unit à un sujet sain, ne donne pas de descendants malades, mais tous sont porteurs de la tare latente:

$$mm \times SS = 4 Sm$$

On découvre les caractères cliniques de l'hérédité récessive:

1° l'hérédité est discontinue, mais frappe volontiers plusieurs sujets d'une même génération.

2° La proportion des malades est de 25 %.

3° La consanguinité favorise l'extériorisation de la maladie.

III. — HEREDITE RECESSIVE LIEE AU SEXE. — Ce type, le plus complexe, est réalisé par un caractère morbide m fixé sur le chromosome sexuel. On sait en effet que dans la race humaine le sexe féminin possède un chromosome impair supplémentaire. Nous représenterons par O l'absence de chromosome qui est caractéristique du sexe masculin.

L'union d'un homme malade mO avec une femme saine SS donne moitié d'hommes sains et moitié de filles saines en apparence mais vectrices de la maladie

$$mO \times SS = 2 SO + 2 Sm$$

L'union de l'une de ces filles avec un mâle sain donne des mâles malades

$$SO \times mS = mS + SS + mO + SO$$

d'où les caractères essentiels

1° la maladie frappe les hommes.

2° elle est transmise par les femmes.

Mais le processus se complique si une fille porteuse latente de la tare épouse un malade, ce qu'une union consanguine réalise facilement. Il y a alors quatre quarts différents de fils malades, de filles malades, de fils sains et de filles apparemment saines :

$$mO \times mS = mm + mS + SO + mO$$

d'où un troisième caractère important :

3° les femmes peuvent être frappées, elles sont le fruit d'une union consanguine. Qu'advient-il de leur descendance ? Si elles épousent un homme sain, leurs fils sont malades, et les filles vectrices de la tare, et si elles épousent un homme malade tous les descendants sont malades.

$$mm \times SO = 2 m S + 2 mO$$

$$mm \times mO = 2 mm + 2 mO$$

L'AMYOTROPHIE CHARCOT-MARIE SUIT LES TROIS MODES D'HEREDITE

L'amyotrophie CHARCOT-MARIE offre des exemples des trois modes d'hérédité. Jusqu'ici, dans les nombreuses études parues dans la littérature internationale une cause importante d'erreurs est entrée dans les observations. Nous sommes convaincus que dans le matériel clinique utilisé par DAWIDENKOW, DE LISI, WOHLFAHRT et Julia

BELL, il entre un grand nombre d'observations qui ne sont pas des atrophies CHARCOT-MARIE. Il y a des névrites hypertrophiques de DEJERINE et SOTTAS, des dystasies aréflexiques héréditaires, et des myopathies véritables.

Nous estimons qu'il faut être très sévère dans l'étude critique des observations et éliminer toutes celles qui sont douteuses. Il faut rassembler un matériel clinique aussi homogène que possible, et mieux vaut faire des calculs sur des nombres plus réduits, que d'introduire des causes d'erreurs dans un calcul qui en comporte déjà beaucoup.

I. — L'HEREDITE CONTINUE. — Nous en avons de nombreux exemples. La famille Lehongre dont nous complétons l'histoire, la famille de notre observation n° 6 sont des études portant sur un nombre de générations suffisant pour ne pas laisser planer le doute. Nous considérons également comme certaines les observations de EICKHORT, DE LISI (familles A et B), PINTUS, BELL et ARMSTEED, STIEFLER, MACKLIN et BOWMAN, ALESSANDRINI, SMALL et MILLORAT, LHERMITTE et MOUZON, RAYMOND, GORDON, la famille Logascheff de DAWIDENKOW et le cas 29 de BËTERS. Pour chacun d'eux le diagnostic est certain et la transmission continue est démontrée au moins sur trois générations.

L'ensemble de ces observations donne 118 hommes et 113 femmes. Le pourcentage des malades par rapport à leurs frères et sœurs sains est de 231 : 193 soit 100 : 83. Nous sommes assez loin du rapport d'égalité que l'on attendait, mais le calcul est entaché d'erreurs. Un grand nombre de sujets sains ne sont pas signalés dans les observations. C'est une erreur par défaut. Mais d'autre part, des sujets présumés sains sont en puissance de devenir malades, et c'est une cause d'erreur de sens inverse. Les deux erreurs se compensent-elles ? Rien ne permet de le supposer et il faut renoncer à vérifier d'une manière

absolue la loi des 50 % caractéristique de l'hérédité dominante.

Nous sommes d'avis cependant que son existence est démontrée et ce fut l'avis de la plupart des généticiens.

La fixité du type clinique. — Dans chacune des familles il est un type général qui lui est particulier. L'âge de début, le signe révélateur, la rapidité d'évolution, le degré d'atrophie, les reflexes, les troubles sensitifs se retrouvent avec le même aspect chez chacun des sujets frappés. On pourrait dire qu'il y a une forme clinique propre à chaque famille.

Au milieu d'un type familial défini peuvent apparaître des variations d'apparition spontanée qui modifient l'aspect de la maladie. Ce sont les *paravariations*. Elles peuvent n'intéresser qu'un sujet ou se transmettre en série à sa descendance prenant le caractère d'une véritable mutation. Elles font apparaître dans une famille un type propre à une autre. Par exemple, les deux mains sont indemnes alors que l'amyotrophie avait jusque-là frappé les quatre extrémités. Elles peuvent porter sur tous les symptômes. Elles rapprochent des familles qui semblaient éloignées par leurs symptomatologie respectives, et elles nous interdisent de trop multiplier les types cliniques.

La question s'est posée au sujet de ces paravariations, sur leur origine endogène, ou provoqué par le milieu ambiant. L'observation des couples de jumeaux pourrait répondre, mais nous ne connaissons qu'un seul couple de jumeaux probablement homozygotes dans la vieille observation de EULENBURG. La similitude de l'évolution fut parfaite, elle avait frappé l'auteur de la communication qui la rapportait à ce sujet.

Il est impossible de conclure. Une seule corrélation se dégage de toutes les observations publiées, entre le milieu

ambiant et l'évolution de la maladie, c'est l'influence déclenchante des maladies infectieuses sur l'évolution de la maladie, et leur influence aggravante si l'amyotrophie est déjà commencée. Nous avons signalé ce fait au chapitre étiologique.

Exceptions à l'hérédité continue. — Dans quelques observations où l'hérédité est nettement du type continu, l'amyotrophie franchit une génération. Les observations d'ALESSANDRINI, de EICHHORST et de RAYMOND sont des exemples typiques. Mais l'exception n'est qu'apparente.

Dans la famille d'ALESSANDRINI, le début de l'atrophie est très tardif, allant de 35 à 50 ans. Les deux sujets qui semble faire échec à la règle, transmettent la tare sans être frappés, sont morts à 40 ans, et, par conséquent, avant d'être touchés par la maladie.

Dans l'observation de EICHHORST, les deux sujets indemnes ont 38 et 36 ans. Ils ne dépassent pas l'âge du début chez les autres sujets de l'observation.

De même, dans la famille publiée par RAYMOND, le sujet semblant indemne est mort à 52 ans, et sa sœur n'a été frappée qu'à 60 ans.

On admet d'ailleurs, en génétique que, dans une chaîne continue une exception peut survenir par enjambement d'une génération. Les généticiens disent que la dominance est irrégulière et que la *pénétrance* du genre varie. C'est une explication purement verbale.

Il n'en existe donc pas de cas certains dans l'amyotrophie CHARCOT-MARIE.

II. — L'HEREDITE LIEE AU SEXE. — En 1889, HERRINGHAM publia une observation devenue classique réunissant 21 hommes malades et dont toutes les femmes étaient indemnes. La maladie était transmise par elles. C'est un exemple typique d'hérédité diagynique déjà con-

nue pour d'autres affections, le daltonisme et l'hémophilie en particulier. Nous savons comment la génétique moderne en explique le mécanisme.

L'observation de HERRINGHAM comporte une exception qui a été relevée déjà par DE LISI. Un sujet de la génération II a un fils malade. La transmission dans ce cas ne s'est pas faite par l'intermédiaire d'une fille saine. Mais l'auteur italien fait remarquer que nous n'avons aucune précision sur les épouses des malades. Il peut y avoir une union consanguine, même méconnue. C'est une éventualité fort possible.

La transmission diagynique se retrouve dans une autre observation pendant neuf générations. C'est le cas publié par CHURCH en 1906. Nous avons le détail des cinq dernières, et il n'y a aucune exception à la règle. D'autres relations portant sur un plus petit nombre de malades viennent aussi à l'appui de cette manière de voir. Un cas de ROTH (1895), un cas de SAINTON (1899), ceux de WALTON (1905), de KUHNEL (1928), et l'observation 15 de BÛTERS (1938), nous montrent chaque fois une femme bien portante qui transmet à son fils la maladie de son père.

L'observation de FINDLAY rapportée par Julia BELL dans sa monographie sur l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE semble entrer aussi dans le cadre de l'hérédité liée au sexe. Elle a trait à une famille de pêcheurs d'un petit village d'Ecosse. Elle porte sur 54 sujets malades groupés en 7 générations. C'est l'observation la plus considérable connue. Elle suit le type diagynique un grand nombre de fois, mais lui échappe à plusieurs reprises, et frappe un certain nombre de femmes ce qui ne peut s'expliquer par de multiples consanguinités. Elles sont ignorées dans la famille, mais ces pêcheurs vivent depuis très longtemps dans leur bourgade, et semblent très pro-

lifiques. Ils doivent réaliser toutes les conditions pour provoquer des unions consanguines méconnues.

Le problème est encore compliqué par un deuxième fait. Il existe dans la même localité une deuxième famille d'amyotrophie CHARCOT-MARIE indépendante de la première, qui a été publiée par GORDON. Celle-ci semble du type dominant. On ne connaît pas de parenté entre les deux généalogies, mais des unions peuvent avoir échappé ou être oubliées et venir compliquer des pédigrés qui deviennent inextricables.

Nous n'insistons pas sur ce cas particulier et nous concluons que l'amyotrophie CHARCOT-MARIE prend incontestablement dans certaines familles le type récessif lié au sexe. Le nombre des observations certaines est trop petit pour pouvoir faire un calcul de proportion.

La fréquence de ce mode héréditaire a été discutée. LENZ *et* ENTRES voyaient en lui la règle générale, conception qui nous paraît contredite par les observations. Avec DAWIDENKOW, avec DE LISI, nous pensons que ce processus ne se voit que dans certaines familles, mais nous le croyons loin d'être exceptionnel.

III. — HEREDITE DISCONTINUE NON LIEE AU SEXE. —

Nous abordons maintenant l'étude des généalogies qui n'obéissent ni à l'une ni à l'autre des règles que nous venons d'exposer. Deux cas sont réalisés en pratique. Tantôt il y a encore un caractère familial, plusieurs frères et sœurs sont atteints d'amyotrophie CHARCOT-MARIE, alors que tous leurs ascendants connus étaient indemnes, tantôt il n'y a plus de caractère familial, l'observation semble unique, c'est la forme *sporadique*.

Aucun caractère clinique ne distingue les observations isolées des observations familiales. Il est impossible de prévoir d'après l'examen d'un malade, ou le récit de son évolution, si la maladie est ou non un cas unique dans

une famille. En d'autres termes, toutes les constatations cliniques nous interdisent d'envisager la possibilité de deux maladies voisines dont l'une seulement nous semble familiale. On considère les cas isolés comme des cas particuliers dus au simple hasard, et ils sont d'autant plus explicables qu'on les voit surtout dans les familles peu nombreuses.

On peut interpréter l'apparition d'une maladie familiale de plusieurs façons :

1) *Première hypothèse. — Les mutations.* — C'est probablement par mutation que la maladie apparaît dans une famille. Le mécanisme intime en est ignoré, mais les travaux récents sur la drosophile nous font prévoir qu'il s'agit d'un dérangement d'ordre physico-chimique dans le noyau cellulaire. Si la maladie est dominante elle se transmet à une partie des descendants. DAWIDENKOW nous en donne un exemple probable avec la famille No-Waschenkoff.

Il nous semble que deux objections empêchent de généraliser cette interprétation des faits. On conçoit mal que les mutations, phénomènes anormaux et rares, se répètent avec une telle fréquence chez plusieurs frères et sœurs. Il est rare lorsque la famille est nombreuse, qu'une observation soit unique. D'autre part, les enfants de ces malades sont généralement sains. La maladie ne se transmet pas à leurs descendants. Il faudrait admettre chaque fois une mutation réverse ce qui est peu probable.

2) *Deuxième hypothèse. — Erreurs d'observations.* — Nous en abordons la discussion parce qu'on a trop tendance en génétique à vouloir interpréter par des erreurs d'observation les faits qui ne rentrent pas dans les règles générales.

Nous savons que les antécédents pathologiques des

parents sont souvent oubliés — ou cachés. Que souvent une amyotrophie de CHARCOT-MARIE est masquée par une étiquette banale de rhumatisme ou de paralysie et que les enfants interrogés peuvent de bonne foi induire en erreur. Nous savons aussi que le parent vecteur peut disparaître trop jeune pour qu'elle ait le temps de se préciser. Enfin l'hérédité paternelle véritable n'est pas toujours celle que l'on croit, il y a des naissances illégitimes dans le mariage.

Mais dans de nombreuses observations aucune de ces suppositions ne peut être retenue.

3) *Troisième hypothèse. — Hérédité récessive.* — C'est le propre des maladies récessives que de faire surgir dans une famille à une génération donnée plusieurs cas semblables; les facteurs héréditaires se sont rencontrés à l'état hétérozygote chez les deux parents. Cette hypothèse, la plus simple, n'a cependant été envisagée que par deux auteurs, DE LISI et JULIA BELL. Les autres généticiens l'ont repoussée.

DAWINENKOW fait état de la rareté des unions consanguines, et oppose ce que l'on sait de l'atrophie de CHARCOT-MARIE aux nombreuses observations de consanguinité connues dans la maladie de FRIEDREICH et dans la paraplégie spasmodique familiale. Remarquons cependant que nous connaissons plusieurs exemples où les parents étaient cousins. L'observation de BERTOLOTTI est célèbre, il y a une triple consanguinité. Les observations de SCHNEIDER et ABELES, de LEVI (cas 2), de SCHWARZ en sont d'autres.

Un deuxième argument contre la récessivité a été donné par l'étude des proportions. On ne retrouverait pas la loi du quart Mendélien.

Nous avons pu réunir dans la littérature — en éliminant celles qui concernaient pas des observations cer-

taines — 38 observations où la maladie ne s'est manifestée que dans une génération, et où nous avons assez de précisions sur les collatéraux pour faire des calculs de proportion. Ce sont les observations de A. EULENBERG, SCHULTZE, CHARCOT-MARIE, TOOTH, HOFFMANN (2 obs.), DANHNHARDT, SACHS, GANGHOFNER, EGGER, TOGNOLI, DERGUM, DILLER, BALLET et ROSE, LEJONNE et ROSE, BEEVOR, MONRO, LEVI (2 cas), GIERLICH, BERTOLOTTI, LYONNET et MARTIN, HATCH, ARTOM, KÜHNEL, MELDOLESI (2 cas) et 11 cas de BOETERS (2, 4, 5, 6, 12, 16, 22, 35, 38, 46 et 48). Nous ajoutons dans le calcul nos huit observations (1, 4, 5, 8, 10, 11, 14 et 15) qui rentrent dans ce cadre.

Nous trouvons un total de 96 malades sur 214 sujets. Nous avons éliminé les sujets morts en bas âge chaque fois que nous avons des renseignements sur ce point.

Le rapport du nombre des malades à celui de leurs frères et sœurs bien portants devrait être de 1 à 3. Il est ici de 96 : 214 soit 1 : 2, 22. Mais le calcul comporte deux causes d'erreurs qui toutes deux ont une influence dans le même sens et diminuant le dénominateur. En premier lieu, tous les sujets sains ne sont pas cités dans les observations. Les auteurs n'y attachaient pas d'importance, seuls les malades paraissaient dignes d'intérêt. En second lieu la plupart des observations avec cas unique ne sont pas utilisables. Il n'est presque jamais donné à leur propos d'étude généalogique, et une indication sommaire prévient que le cas est isolé. En ne pouvant les inclure dans le calcul du rapport on élimine les familles où la maladie s'est le moins révélée et on introduit une erreur systématique.

Ces deux remarques expliquent sans doute l'écart entre la proportion trouvée 1 : 2, 22 et la proportion attendue 1 : 3. La différence n'est d'ailleurs pas très grande.

Nous concluons en définitive à l'existence d'une forme récessive. Cette notion fut combattue par DAWIDENKOW

ainsi que par BOETERS. On croyait il y a quelques années qu'une affection suivait toujours le même mode héréditaire, et les généticiens s'efforçaient de faire cadrer tous les faits signalés avec le type qui paraissait le plus vraisemblable, hérédité dominante pour les uns, hérédité « sex linked » pour d'autres.

Nous savons maintenant que d'autres affections neurologiques ont plusieurs modes héréditaires. Les myopathies sont tantôt dominantes, tantôt récessives, tantôt liées au sexe. La maladie de RECKLINGHAUSEN est tantôt dominante, tantôt liée au sexe, la maladie de FRIEDREICH souvent récessive est quelquefois dominante. Il n'est pas surprenant dans ces conditions que la maladie de CHARCOT-MARIE obéisse également aux trois modes d'hérédité connus et c'est dans ce sens que nous concluons.

Mais si la maladie est suivant les cas dominante, récessive, ou liée au sexe, aucune différence clinique ne sépare les trois formes génétiques. La maladie de CHARCOT-MARIE conserve son entité. Une seule particularité est à retenir, on voit parmi les formes récessives plus volontiers des débuts très précoces avec évolution rapide vers une grande infirmité. Nous avons déjà remarqué au chapitre étiologique qu'une évolution aussi grave est incompatible avec la transmission d'une maladie dominante. Si une mutation la fait surgir elle s'éteint avec le sujet lui-même, qui est incapable de faire souche à l'âge du mariage et de la reproduction.

CRITIQUE DE LA MÉTHODE STATISTIQUE EN GÉNÉTIQUE. —

Les lois de MENDEL permettent de prévoir le pourcentage avec lequel les enfants héritent des caractères parentaux. La vérification ne peut se faire que la méthode statistique qui subit deux sortes de critiques qu'il faut envisager.

La première fait valoir que nos statistiques mettent en

parallèle des individus d'origine différentes. Ils peuvent ne pas avoir la même valeur biologique, et il peut y avoir danger à les placer sur un pied d'égalité. L'addition de faits non comparables n'a pas de significations. Il est vrai que la génétique humaine ne peut avoir la précision mathématique des études botaniques faites sur un grand nombre de graines venant d'un même semis et poussées dans les mêmes conditions de température et de climat. C'est pour échapper au maximum à cette critique que nous avons restreint le matériel utilisé dans cette étude aux seules observations où le diagnostic d'amyotrophie CHARCOT-MARIE était établi avec certitude. Nous avons éliminé la névrite hypertrophique de DEJERINE et SORTAS qui s'en distingue par trop de symptômes, la maladie de ROUSSY-LEVY encore mal connue et discutée dans sa nosologie, et plusieurs observations où une atteinte de la ceinture scapulaire, du tronc ou de la nuque fait suspecter l'existence d'une myopathie. Tous ces calculs faits depuis les travaux parus jusqu'ici à l'étranger avaient englobé ces diverses maladies et rassemblaient un matériel trop disparate.

D'après une deuxième critique les individus mis en parallèle dans une même famille sont nés à des époques différentes, dans des conditions qui ne sont pas identiques et leur comparaison peut être perturbée par ces facteurs venant du milieu extérieur. Remarquons que le fait de ne pas naître simultanément n'empêche pas les lois de l'hérédité de s'appliquer. Dire que 50 % des enfants d'un porteur de tare dominante en seront atteints, signifie que chacun d'eux aura une probabilité sur deux d'être affecté. Qu'ils naissent simultanément — comme en biologie végétale, et même en zoologie — ou qu'ils se succèdent dans leur apparition ne change rien au pourcentage de chacun d'eux. Prenons une comparaison. Un enfant a une chance sur deux d'être du sexe masculin ou

du sexe féminin. L'espacement des naissances n'a aucune influence sur la proportion de la distribution des sexes et c'est un mécanisme semblable qui joue dans la détermination ou non de la maladie héréditaire.

FACTEURS HEREDITAIRES OU GENES

La maladie de CHARCOT-MARIE obéit aux lois de MENDEL. Ceci revient à dire qu'elle suit les lois de transmission de certains caractères établis avec une très grande précision chez les végétaux, ou chez certains animaux tels que les insectes. Ces derniers se prêtent autrement que la race humaine à une étude de ce genre en raison de leur extrême fécondité, de la possibilité d'établir des proportions, et de la rapidité de succession des générations successives.

La maladie de CHARCOT-MARIE est un caractère héréditaire. Mais qu'entend-on par ces mots ? C'est une unité génétique obéissant aux lois de MENDEL, de dominance ou de récessivité, et de ségrégation indépendante. Une morphologie particulière, la couleur d'un pelage par exemple, n'a pas toujours cette propriété. Elle peut être la résultante de plusieurs unités génétiques portant sur la nature chimique des pigments, leur distribution, leur quantité relative. Un caractère Mendélien s'établit de manière expérimentale, et c'est pour avoir oublié cette règle que les premières recherches sur la race humaine se sont égarés longtemps dans des essais d'applications à des caractères dépourvus d'unité génétique.

La particule matérielle vectrice de l'hérédité, capable de ségrégation, est appelée depuis JOHANNSEN, *facteur* ou *gène*.

Le *génotype* est l'ensemble des gènes dont l'individu a hérité, c'est son patrimoine héréditaire.

Le *phénotype* est ou contraire le type apparente, tel qu'il se révèle à nos moyens d'observation. Deux sujets qui semblent avoir le même phénotype vus à l'œil nu, peuvent ne plus l'avoir avec un perfectionnement de nos moyens d'investigation, au microscope par exemple. C'est un aspect subjectif qui dépend de l'observateur.

Le phénotype est indépendant du génotype, ou plutôt deux individus de même phénotype n'ont pas forcément le même génotype. Un porteur du gène de la maladie de CHARCOT-MARIE à l'état hétérozygote récessif est du même phénotype qu'un homme bien portant.

Ainsi a pris naissance la conception factorielle de l'hérédité. Elle prévoit de nombreuses particules séparables, les gènes, qui sont à l'origine des caractères individuels. Mais on ne peut jamais prévoir à priori devant un caractère quel sera le nombre de facteurs à son origine.

Il faut savoir qu'un gène est souvent à l'origine de plusieurs caractères très dissemblables sans rapports cliniques ou physiologiques, et cependant liés indissolublement. Citons en exemple chez les animaux albinos avec l'absence de pigmentation la perte de la sauvagerie et une moindre résistance aux infections. Un facteur qui conditionne plusieurs manifestations est dit *pleiotrope*. Il est vraisemblable que tous les facteurs sont à un certain degré pleiotrope.

Un même caractère apparent peut être du à des facteurs différents. Ainsi l'albinisme généralement récessif par rapport au type coloré est dans certains cas dominant. La poule blanche de DORKING est récessive. La poule blanche de LEGHORN est dominante. Il existe deux races de souris jaunes, l'une récessive, l'autre dominante, liées à des gènes différents.

Ces divergences ont donné lieu à des polémiques con-

duites par des expérimentateurs qui n'avaient pas travaillé sur les mêmes catégories de sujets.

L'EXPLICATION CHROMOSOMIQUE. — La théorie factorielle de l'hérédité n'aurait pas pris une telle ampleur si la théorie chromosomique de MORGAN n'était venu l'appuyer en apportant une explication matérielle des faits. On admet que les chromosomes renferment les éléments chimiques — complexes lipoïdo-protidiques sans doute — qui sont les facteurs génétiques mis en évidence par l'analyse mendélienne.

Les chromosomes que toute cellule renferme en nombre pair et constant dans une espèce donné subissent au moment de la formation des gamètes la réduction chromatique. L'union de deux gamètes reconstitue un nouvel individu avec une dotation complète. Il y a là une image de la transmission des caractères héréditaires. MORGAN fut assez heureux pour trouver avec la drosophile un animal doté d'un petit nombre de chromosomes, quatre seulement, bien différenciés et faciles à observer.

Il fit la preuve de la localisation de nombreux facteurs sur chacun des chromosomes et son expérimentation fut si précise qu'il parvint à localiser sur leur longueur l'emplacement de nombreux caractères. La description des méthodes qui conduisirent à ce résultat sort du cadre de ce travail.

La théorie chromosomique trouve une deuxième confirmation dans une application aux phénomènes de sexualité. On peut différencier chez les animaux d'expérience une paire chromosomique différente chez les mâles et les femelles. Ce sont les *idiochromosomes*, les *chromosomes sexuels* ou *chromosomes X*. Les autres indépendants du sexe sont les *autosomes*. La femme possède 48 chromosomes et l'homme 47. Il y a chez la femme deux chromosomes X et un seul chez l'homme. A la réduction chro-

matique la femme donne des ovules munis de 24 chromosomes ayant chacun un chromosome X. L'homme donne deux sortes de spermatozoïdes, les uns ont 24 chromosomes avec l'X, leur union avec une ovule engendrera une femelle, les autres ont 23 chromosomes, ils donneront un œuf à 47 chromosomes soit un mâle.

Cette représentation qui n'est pas une vue de l'esprit a été constatée chez des animaux inférieurs, chez des ascaris par exemple, elle donne une explication de l'hérédité liée au sexe. Un gène récessif est fixé sur un chromosome X, il peut s'extérioriser chez le mâle puisque fixé sur un chromosome isolé, il peut avoir d'alléomorphe dominant. Par contre chez la femelle la paire est au complet et le caractère récessif est masqué.

APPLICATION A LA MALADIE DE CHARCOT-MARIE. — L'application de ces notions conduit à considérer la maladie de CHARCOT-MARIE comme liée à la présence d'un gène qui est tantôt dominant, tantôt récessif, tantôt lié au sexe.

La complexité des 48 chromosomes est telle que nos moyens d'examen ne nous permettent pas encore d'envisager une tentative de localisation. Le fait que la maladie est tantôt liée au sexe, tantôt indépendante de lui, nous fait penser que le gène n'est pas toujours fixé sur le même chromosome. L'amyotrophie de CHARCOT-MARIE comme les autres maladies hérédofamiliales qui obéissent à plusieurs modes héréditaires serait un phénotype capable d'être réalisé par plusieurs complexes génotypiques différents.

Il y aurait génétiquement parlant plusieurs maladies de CHARCOT-MARIE. C'est une conclusion qui n'est cependant pas en accord avec la clinique. Rien, nous y avons déjà insisté, ne permet de différencier les diverses formes génétiques au point de vue des symptômes. Il est possible que le gène dont nous ignorons tout de la consti-

tution physicochimique soit capable de se fixer tantôt sur un hétérochromosome, tantôt sur un autosome, et que sa localisation ne lui fasse rien perdre de son potentiel héréditaire. Cette conception satisfait davantage l'esprit. Elle est fort possible, mais nous n'avons pas encore le moyen de la vérifier.

L'AMYOTROPHIE DE CHARCOT-MARIE EST-ELLE PLURIFACTORIELLE ? — Un caractère peut dépendre de deux ou de plusieurs facteurs complémentaires. Le fait a été discuté au sujet de la maladie de CHARCOT-MARIE et mérite une explication préliminaire.

En croisant deux races de poules blanches, la race soyeuse et la race DORKING, on obtient des hybrides colorés. la deuxième génération on obtient une proportion de 9 colorés et de 7 blancs.

Le mécanisme admis est le suivant : le caractère couleur dépend de la présence simultanée de deux facteurs A et B qui étaient isolés chez les parents. A ces caractères correspondent des allélomorphes récessifs a et b, de telle sorte que la formule de chaque parent était :

Ab et Ba

A la première génération les facteurs se juxtaposent en entraînant le caractère coloré :

Aa Bb

Les gamètes qui constitueront la deuxième génération ne possèdent que deux des caractères différents qui peuvent se grouper de 4 manières différentes. Leur union deux à deux donne 16 possibilités différentes.

	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

On voit 9 combinaisons avec les deux facteurs complémentaires A et B.

On voit 3 combinaisons avec le facteur A isolé.

On voit 3 combinaisons avec le facteur B isolé.

On voit 1 combinaison ne contenant ni l'un ni l'autre.

Telle est la proportion 9 : 3 : 3 : 1 classique dans la ségrégation de deux caractères à la deuxième génération. Les 9 combinaisons donnent ici des poules colorées, les 7 autres ne le sont pas. Elles sont toutes du même phénotype, mais elle appartiennent à trois génotypes différents.

**

On s'est demandé si l'A. C. M. dépendait d'un gène ou de plusieurs. Une hypothèse précise a été formulée par BIEMOND. Pour cet auteur il y aurait deux gènes mal liés entre eux, l'un dominant, l'autre récessif, et suivant les cas il se dégagerait une Amyotrophie de CHARCOT-MARIE, une névrite hypertrophique de DEJERINE et SOTTAS, une maladie de FRIEDREICH ou un sujet normal. Il admettait une influence du milieu extérieur sur la fonction et la disjonction des deux gènes. L'hypothèse était proposée pour expliquer plusieurs observations familiales où les trois maladies alternaient.

Les observations de BIEMOND sont isolées dans la littérature. Nous les reverrons en discutant les rapports des diverses maladies familiales entre elles.

DAWIDENKOW a montré que cette hypothèse n'était pas en accord avec les faits. La maladie se transmet en série pendant de nombreuses générations. Deux gènes ne seraient pas en conjugaison pendant plusieurs générations consécutives, et les pourcentages s'approchent de ceux que l'on prévoit avec un seul gène. Il faut admettre que l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE est liée à un seul gène, ou à un groupe factoriel intimement

soudé qui se transmet en bloc. « Die neurotische Amyotrophie ist eine monohybride Form ».

Les expressions monofactorielles et monohybride sont synonymes.

PHENOMENES DE LINKAGE

On appelle *linkage*, de l'anglais to link . attacher, l'association de deux facteurs qui restent toujours unis dans la transmission aux descendants.

Deux caractères indépendants, qui peuvent se voir séparément sur deux souches différentes, sont en *linkage* si réunis sur un même individu, ils restent toujours associés dans la transmission héréditaire. Le *linkage* est donc une absence de ségrégation.

La drosophile a donné à MORGAN des exemples nombreux de ce phénomène qui sont venus confirmer la théorie chromosomique de l'hérédité. Il put différencier 120 caractères différents transmis héréditairement et ils se sont groupés en quatre lots.

L'un des groupes contient 47 facteurs liés les uns aux autres, suivant tous — et eux seulement — le mode de l'hérédité lié au sexe. Ils ont pu être considérés comme localisés dans le chromosome X.

Deux autres groupes comprenant 27 et 22 facteurs. Un quatrième groupe ne comprend jusqu'à présent que 3 facteurs. Or la drosophile n'a que quatre paires de chromosomes.

Il y a donc coïncidence entre le nombre des groupes factoriels et celui des paires chromosomiques. C'est l'une des plus belles confirmations de la théorie chromosomique. MORGAN est d'ailleurs allé plus loin. Partant de l'analyse des observations de *linkage*, il a pu par des considérations que nous ne pouvons développer ici, pré-

ciser le siège des facteurs héréditaires et construire la carte chromosomique de la *Drosophile*.

Chez l'homme, la complexité de l'appareil chromosomal, avec ses 48 pièces, ne permet pas encore d'atteindre une pareille précision, et les phénomènes de linkage n'ont pas encore pu être établis avec certitude.

L'amyotrophie CHARCOT-MARIE nous offre l'occasion de discuter quelques problèmes de cette nature.

ATROPHIE OPTIQUE. — Celle-ci est parfois héréditaire, c'est la maladie de LEBER, qui suit le plus souvent l'hérédité sex-linked. Elle survient également — nous l'avons vu — assez souvent dans la maladie de CHARCOT-MARIE, et on peut se demander s'il existe dans ce cas linkage entre les deux facteurs.

Deux observations familiales sont frappantes par leur analogie. Ce sont celles de BERTOLOTTI et celle de SCHNEIDER et ABELES. Dans les deux cas il y a consanguinité chez des ascendants sains, il s'agit donc de formes récessives. Tous les malades dans les deux observations sont frappés d'atrophie optique. Un linkage est probable ici, mais deux observations sont insuffisantes pour trancher définitivement une question aussi importante

Plusieurs autres cas d'atrophie optique concernent des amyotrophies CHARCOT-MARIE sporadiques. D'autres enfin sont des observations du type dominant, et l'atrophie optique ne frappe que quelques-uns des membres malades. Ceci est opposé à un linkage.

En définitive, la même explication ne saurait s'appliquer à tous les cas, et ils sont encore trop peu nombreux pour pousser davantage l'analyse des faits.

TROUBLES MENTAUX. — Les troubles mentaux ont également retenu l'attention des observateurs. Selon HOFF-

MANN il y aurait une forme clinique où la débilité mentale serait toujours associée à un syndrome pyramidal.

Il est exact que ces deux symptômes se rencontrent souvent. Il y a peut-être linkage de ces deux caractères. Nous signalons le fait sans pouvoir encore trancher.

LA PHÉNYLSULFOCARBAMIDE. — Plus récemment on a commencé à étudier un test gustatif en neuro-génétique, c'est le test à la phényl-sulfocarbamide. Cette substance se caractérise par son amertume, et à concentration moléculaire égale, c'est la substance la plus amère connue. JULIA BELL et ARMSTED auraient constaté dans une famille un linkage entre l'atrophie musculaire et l'impossibilité de goûter la substance amère.

FINDLAY l'a recherché de son côté et n'a pas trouvé de corrélation.

Nous même n'avons pu nous procurer que très tard et en très petite quantité la phénylsulfocarbamide et nous n'avons pu l'essayer que sur trois de nos malades. Le n° 1 goûte la substance. Chez le frère et la sœur des n° 4 et 5 la sœur goûte et le frère ne goûte pas. On ne saurait donc parler ici d'un linkage.

Un tel test ne serait pas dépourvu d'intérêt. Il permettrait de déterminer à l'avance dans une famille — si la corrélation était exacte — quels sont les enfants qui deviendraient malades, et ceux qui resteront sains.

FACTEUR LÉTHAL. — L'étude de la mortalité que nous faisons par ailleurs ne la montre pas anormale, et il ne semble pas qu'il y ait une possibilité de facteur léthal associé.

On connaît en effet en génétique des caractères léthaux — ils ne peuvent être que récessifs — qui par leur extériorisation provoquent l'avortement ou la mort dans un

stade embryonnaire très précoce. Rien de tel ne peut être précisé ici.

GROUPES SANGUINS. — Il aurait été intéressant d'étudier les groupes sanguins des malades et de rechercher un linkage possible avec les facteurs originels de ceux-ci. Nous avons le regret d'en avoir été empêché par des raisons matérielles.

L'étude des dystrophies congénitales associées, nous le montrerons plus loin, ne montre pas davantage jusqu'à présent, de possibilité de linkage.

ETUDES DE CORRELATIONS

L'AGE DU DÉBUT. — Il est classique de dire que les maladies récessives sont précoces et évoluent rapidement, tandis que les maladies dominantes sont tardives et évoluent lentement.

Les deux variétés de l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE ne vérifient pas cette manière de voir. Les deux courbes de fréquence en fonction de l'âge du début sont parallèles sauf à l'origine. La forme récessive donne une courbe qui décroît depuis son origine et tend asymptotiquement vers zéro. Le maximum correspond aux premières années de la vie. A l'inverse la forme dominante est peu fréquente dans les cinq premières années, et la courbe passe par un maximum entre 5 et 10 ans. Elle décroît ensuite parallèlement à l'autre.

Nous avons donné au chapitre étiologique notre opinion sur l'interprétation de cette divergence entre les deux courbes. Nous la croyons indépendante de circonstances génétiques et relevant uniquement d'une sélection naturelle qui empêche les formes dominantes trop précoces de se reproduire.

Les formes liées au sexe ne sont pas assez nombreu-

ses pour construire un graphique. La moitié des cas identifiés appartient à la famille de HERRINGHAM et ce manque de diversité fausse toute interprétation.

Au point de vue clinique il n'y a que peu de corrélations entre l'âge du début et les symptômes. Les différences ne proviennent que d'une action différente du milieu ambiant suivant le degré de croissance du malade.

Chez les jeunes, l'amyotrophie succède plus souvent à une maladie infectieuse, ce qui se comprend puisque celle-ci a précipité l'apparition de la maladie, avançant son début chez un sujet où elle existait à l'état latent.

La déformation du pied est plus marquée chez le jeune, le pied bot varus ne se voit que si l'affection s'est constituée avant 8 ans. Notre observation n° 1 est bien nette à cet égard. Après cet âge il semble que l'ossification du squelette soit suffisante pour éviter une aussi grave déformation.

Chez l'adulte, le début se fait plus volontiers par les membres supérieurs, c'est la particularité la plus intéressante. On trouve chez lui comme chez l'enfant la même diversité dans les troubles sensitifs, l'état des réflexes, les signes pyramidaux surajoutés.

LA PRÉDOMINANCE DU SEXE MASCULIN. — C'est l'un des problèmes les plus étudiés. Tous les auteurs ont signalé la prépondérance du sexe masculin. SAINTON a donné une proportion de 5 hommes pour 1 femme, et LENZ a trouvé le même pourcentage. Leurs statistiques sont peu nombreuses et l'observation de la famille Sear-Facer de HERRINGHAM contribuait pour beaucoup dans cette différence.

Les statistiques les plus récentes donnent sensiblement un rapport de 2 hommes pour 1 femme. DAWIDENKOW cite 163 hommes et 101 femmes, BOETERS cite 374 hommes pour 187 femmes.

L'interprétation de ce fait a été très discutée. SAINTON parle d'immunité dans le sexe féminin, et l'expression a été souvent reprise depuis. On ne doit plus parler d'immunité à propos d'une maladie familiale.

DAWIDENKOW suggère l'hypothèse d'un « gène empêchant » chez la femme. Ceci ne cadre pas avec les observations de familles où l'atrophie est dominante, les deux sexes y sont frappés avec égalité de fréquence. Et dans les autres familles le sexe féminin est encore très souvent frappé, et généralement avec autant de gravité que le sexe masculin.

BOETERS propose une autre explication. Le sexe masculin serait plus atteint parce qu'il exécute plus souvent des métiers de force, et parce qu'il est plus volontiers soumis au surmenage. Ceci revient à faire intervenir le rôle du milieu ambiant dans le déterminisme de la maladie. Nous ne retenons pas cette hypothèse. Les deux tiers des amyotrophies apparaissent dans l'enfance et d'adolescence, âge où les garçons et les filles ne sont pas encore soumis à des genres de vie différents.

Enfin dernière hypothèse, il pourrait exister un facteur léthal associé au sexe féminin. Elle est difficile à admettre, en effet supposons que ce caractère soit dominant ou récessif. S'il est dominant, il influence également le sexe masculin. S'il est récessif il est toujours masqué chez la femme par son alléломorphe dominant. Dans les deux cas l'hypothèse est invraisemblable.

L'explication de la prédominance du sexe masculin nous paraît cependant assez simple. Examinons tour à tour les trois variétés génétiques de la maladie de CHARCOT-MARIE.

a) La forme dominante frappe avec égalité les deux sexes.

b) La forme liée au sexe frappe presque exclusive-

ment les hommes. Elle explique en partie la préférence de la maladie pour le sexe masculin, mais le petit nombre des formes identifiées paraît à priori insuffisant pour l'expliquer en totalité.

c) La troisième catégorie donne une forte prépondérance du sexe masculin. Parmi les 96 cas que nous réunissons dans notre statistique, nous trouvons 58 hommes et 38 femmes. Nous pensons que l'écart s'explique encore par l'existence de nombreuses formes liées au sexe et méconnues. Ce mode d'hérédité qui saute une génération, qui se transmet par une femme, donc en s'accompagnant d'un changement de nom de famille, se prête à de nombreuses erreurs, d'autant plus que la majorité des auteurs ne leur ont pas accordé beaucoup d'intérêt jusqu'ici.

Nous sommes persuadés qu'il y a de nombreuses observations d'hérédité liée au sexe, parmi celles où l'auteur se contente de prévenir que les deux parents sont indemnes. Nombreuses sont les relations où seuls les garçons sont frappés, TOGNOLI (5 garçons sur 11 enfants), BALLET et ROSE (2 garçons sur 6 enfants), TOOTH (2 sur 4 enfants), HOFFMAN (2 sur 4 enfants), DERCUM (2 sur 3 enfants), CHARCOT-MARIE (2 sur 3 enfants, GIERLICH (2 sur 4 enfants), etc... Il existe parmi ces faits des coïncidences bien explicables, mais de nombreuses corrélations proviennent sans doute de l'existence d'une hérédité liée au sexe.

En définitive l'explication est la même dans la catégorie b, comme dans la catégorie c, et la prépondérance du sexe masculin provient de nombreuses formes liées au sexe. Elles nous paraissent beaucoup plus fréquentes qu'il ne le semblait à priori.

L'INFLUENCE DU RANG DE NAISSANCE. — Nous avons recherché s'il existait une relation entre l'apparition de

l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE et le rang de naissance de l'enfant. Laissant de côté la variété « sex linked » trop nombreuse pour faire une étude d'ensemble, nous avons examiné séparément les formes dominantes et récessives.

Les familles dominantes groupées par nous réunissent 231 cas. Il est possible d'établir des proportions à partir de cet abondant matériel clinique. Les familles récessives fournissent 95 malades qui permettent également de faire des calculs. Les fractions suivantes donnent au numérateur le nombre des malades qui portaient un rang de naissance donné. Le dénominateur donne le nombre total de sujets sains ou malades qui ont porté ce numéro, dans l'ensemble des générations étudiées. La fraction donne le pourcentage de morbidité.

Les derniers chiffres n'ont pas de signification, ils portent sur un trop petit nombre de sujet. Mais les six premiers pourcentages méritent d'être retenus. Aucune corrélation n'apparaît, il semble que le rang de naissance importe peu. La distribution de l'hérédité est une loterie où chaque enfant a autant de chance d'être atteint.

LA LETHALITÉ. — Nous avons recherché si la mortalité infantile était importante dans les familles frappées par cette dystrophie. Une augmentation de la léthalité infantile fait supposer qu'un certain nombre des enfants morts en bas âge étaient des sujets fragiles atteints de la dystrophie d'une façon encore inapparente.

Dans les familles à hérédité dominante, nous relevons 618 naissances avec 68 morts dans les deux premières années. On nous rapporte également trois fausses-couches, mais ce nombre est certainement très inférieur à la réalité. Dans les familles à hérédité récessive, nous relevons 214 naissances avec 21 morts avant deux ans, et une seule fausse-couche signalée.

	<i>Variété dominante</i>	<i>Variété récessive</i>
1 ^{er} né.	$\frac{44}{93} = 52 \%$	$\frac{24}{45} = 53 \%$
2 ^e né.	$\frac{40}{90} = 44 \%$	$\frac{20}{45} = 44 \%$
3 ^e né.	$\frac{34}{80} = 42 \%$	$\frac{19}{41} = 46 \%$
4 ^e né.	$\frac{30}{63} = 47 \%$	$\frac{10}{30} = 33 \%$
5 ^e né.	$\frac{27}{49} = 55 \%$	$\frac{7}{23} = 30 \%$
6 ^e né.	$\frac{21}{35} = 60 \%$	$\frac{10}{18} = 55 \%$
7 ^e né.	$\frac{15}{24} = 62 \%$	$\frac{1}{7} = 14 \%$
8 ^e né.	$\frac{5}{18} = 27 \%$	$\frac{1}{4} = 25 \%$
9 ^e né.	$\frac{2}{11} = 18 \%$	$\frac{1}{4} = 25 \%$
10 ^e né.	$\frac{4}{8} = 50 \%$	—
11 ^e né.	$\frac{1}{5} = 20 \%$	$\frac{1}{3} = 33 \%$
12 ^e né.	$\frac{2}{3} = 66 \%$	$\frac{1}{1} = 100 \%$
13 ^e né.	—	—
14 ^e né.	$\frac{1}{1} = 100 \%$	—

Le pourcentage des morts en bas âge est donc de $\frac{68}{618} = 11 \%$ dans le premier cas et de $\frac{21}{214} = 10 \%$ dans le secons cas. Le sexe des enfants morts n'est pas souvent indiqué, c'est une lacune regrettable. Il nous semble que garçons et filles soient à égalité dans cette statistique.

Quant à la mortalité des sujets atteints eux-mêmes de maladie de CHARCOT-MARIE, elle a été étudiée par Julia BELL, nous reproduisons ses chiffres qui nous montrent que la longévité n'est nullement atteinte. Cette maladie familiale n'abrège pas la durée de la vie humaine.

Sur 101 sujets décédés rapportés dans la littérature on trouve la répartition suivante:

de 0 à 9 ans	de 10 à 19 ans	de 20 à 29 ans	de 30 à 39 ans	de 40 à 49 ans	de 50 à 59 ans
2	7	9	10	12	17
		de 60 à 69 ans	de 70 à 79 ans	de 80 à 89 ans	
		19	17	8	

L'ETUDE DES JUMEAUX. — L'étude d'une maladie familiale se doit d'utiliser cette méthode d'investigation. On connaît les possibilités qu'elle nous offre, par la comparaison des jumeaux *monozygotes* ou monoovulaires, dotés du même patrimoine héréditaire, puisque provenant du clivage d'un seul œuf, et les jumeaux *dizigotes* ou diovulaires (sexe identique ou différent) qui conçus et nés simultanément ont reçu deux jeux différents de chromosomes.

La littérature nous offre huit exemples de jémellité. Quatre concernent des jumeaux du même sexe.

L'observation de M. EULENBURG se rapporte à deux frères probablement monozygote. Il y a parfaite concordance dans leur début à 18 ans et l'évolution ultérieure.

HERZOG cite deux jumeaux du sexe masculin dont les évolutions sont aussi identiques.

Gino MELDOLESI donne un couple masculin dont l'un des deux seulement est malade, et BÆTERS un cas (obs. 21) où, sur deux filles l'une des deux est frappée. Dans ce dernier cas le diagnostic du dizygotisme fut établi, mais dans les trois autres l'étude n'a pas été entreprise par les procédés de la génétique moderne (identité du phénotype, des phanères, des points d'ossification, du groupe sanguin, et étude de la dactyloscopie).

Les quatre paires de jumeaux de sexe différents se répartissent ainsi : dans les couples de LISI (famille A) et de MACKLIN et BOWMAN le garçon et la fille sont malades tous les deux. Dans l'observation italienne ils ont la même histoire clinique avec un début simultané à 7 ans aux jambes et une atteinte des mains à 10 ans avec des signes semblables. Dans l'observation américaine il n'en est pas de même, c'est la fille qui est frappée la première à 18 ans et son frère n'observe les premières manifestations que sept ans plus tard.

DEJERINE a rapporté, avec la famille Lehongre un couple où seule la fille est frappée, et BÆTERS (obs. 15) donne un couple où seul le garçon est malade. Fait intéressant cette dernière observation familiale ne frappe que des hommes et semble du type « sex-linked ».

Nous laissons de côté les observations de SLAUCK (2 filles malades) et de HÆNEL (fils sain et fille malade), où le diagnostic d'atrophie CHARCOT-MARIE est discutable. Enfin, il est d'autres couples inutilisables l'un des deux enfants étant mort en bas âge.

De ces divers groupes nous pouvons tirer une conclusion contre une prétendue protection du sexe féminin. Dans le cas MACKLIN et BOWMAN la jeune fille est plus malade que son frère, et dans l'observation de DEJERINE

la fille est seule atteinte. Cette déduction est en accord avec la discussion que nous avons faite au sujet de la plus grande fréquence de l'amyotrophie CHARCOT-MARIE dans le sexe masculin.

L'INFLUENCE DE LA CONSANGUINITE. — L'étude de la consanguinité préoccupe toujours les généticiens depuis que MENIERE prouva son rôle dans l'étiologie de la surditité congénitale, et que LANNELONGUE montra son influence dans l'apparition du pied bot. « La consanguinité est un mode de l'hérédité; à l'atavisme de la race elle joint celui de la famille. Elle réalise les plus complètes condition de la loi des semblables. » (SANSON).

En d'autres termes elle ne crée pas une tare nouvelle, elle permet à des gènes cachés sur deux individus hétérozygotes, descendant d'un ancêtre commun de se révéler par leur rencontre.

Nous ignorons avec quelle fréquence le gène de la maladie de CHARCOT-MARIE récessive peut être disséminé dans la population, mais le calcul des probabilités nous en donne une idée. Appelons p la probabilité pour qu'un chromosome en soit porteur, et q la probabilité du contraire. Par hypothèse

$$p + q = 1$$

La probabilité d'avoir p sur les deux chromosomes (extériorisation de la maladie) est p^2 , celle de le posséder sur l'un des deux seulement est $2pq$ et celle de ne l'avoir ni sur l'un ni sur l'autre est q^2 . Puisque $p + q = 1$ les trois probabilités deviennent

$$\begin{array}{l} p^2 \\ 2p(1 - p) \\ (1 - p)^2 \end{array}$$

Si la fréquence de distribution de l'amyotrophie était de 1/10.000, approximation grossière, certainement au-dessus de la vérité,

$$p^2 = \frac{1}{10.000} \text{ soit } p = \frac{1}{100}$$

la fréquence de distribution du gène à l'état hétérozygote devient

$$2p \frac{(1-p)}{100} = 2 \frac{(1-1)}{100} \text{ ce qui est très voi-}$$

$$\sin \text{ de } \frac{1}{50}$$

Ainsi, dans l'hypothèse où 1/10.000 des individus serait atteints d'amyotrophie CHARCOT-MARIE, la fréquence de distribution du gène serait de 1/50, mais nous avons supposé les unions régies par le seul hasard. Les unions consanguines apportent une augmentation de la fréquence des rencontres de gènes identiques.

*
**

Les calculs de DAHLBERG admettent une proportion de mariages entre cousins germains en Europe de 0,5 à 1 %. Les chiffres les plus élevés sont donnés par les petits villages, et les plus bas par les grandes agglomérations. Cette moyenne peut bien entendu être dépassée dans certaines circonstances géographiques, villages de montagne, îles isolées, ou dans certaines circonstances sociales, dans les ghettos de l'Europe centrale surtout.

On admet, en définitive, qu'une proportion de mariages consanguins supérieure à 2 % parmi les parents des malades est une indication favorable à la nature récessive de la maladie.

Que trouve-t-on à propos de l'amyotrophie qui nous occupe.

Il existe cinq observations de consanguinité.

La plus ancienne est de BERTOLETTI. Deux familles d'un village des Alpes italiennes ont à la suite d'une

triple consanguinité, trois filles atteintes par l'atrophie des extrémités avec une extrême gravité.

LEVI en 1907, donne une observation où deux frères et une sœur sont atteints en descendant de parents cousins germains.

SCHWARZ cite un cas isolé dont les parents étaient cousins.

SCHNEIDER et ABELES rapportent deux frères atrophiques issus d'une union consanguine.

DAWIDENKOW, en 1938, rapporte une observation avec une fillette descendant de parents cousins germains, et il cite une autre observation russe de LINDEMAN où un frère et une sœur ont des parents unis par la même parenté.

Nous abandonnons un cas de STEINTHAL à symptomatologie douteuse avec double consanguinité.

Le nombre total des familles publiées avec une hérédité récessive n'est pas très élevé. Nous en avons identifié 46 et compte tenu de celles où nous n'avons pas voulu trancher le diagnostic faute de renseignements suffisants, le nombre total ne doit pas dépasser 80 ou 100 au maximum.

Le pourcentage des unions consanguines dépasse donc le chiffre moyen en Europe, et nous voyons-là un argument de plus en faveur d'une variété récessive de la maladie de CHARCOT-MARIE.

LES CARACTERES MORBIDES ASSOCIES. — Nous n'insistons pas sur les caractères morbides associés, le but de cette étude étant de rechercher un linkage possible, ou un caractère pleiotropique. Nous avons déjà envisagé les problèmes de l'atrophie optique et des troubles mentaux.

En dehors de ces deux cas particuliers, l'énumération

des caractères pathologiques que nous avons relevés ne constitue qu'une série de rencontres fortuites. Certains sont d'ordre neurologique, épilepsie, incontinence d'urine, surdité, d'autres sont d'ordre endocrinien, adiposité, virilisme pileaire, d'autres enfin ont trait à des dystrophies associées, spina bifida, doigts palmés, epicanthus, etc...

Certains de ces troubles ont également une distribution familiale, mais elle ne se superpose pas à celle de l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE.

CLASSIFICATIONS DES FORMES GENETIQUES

DAWIDENKOW a proposé, en 1926, une classification basée à la fois sur la clinique et la génétique. Il y est souvent fait allusion et PETTE dans son article sur les « amyotrophies neurales » la donne intégralement. Le neurogénéicicien russe a voulu constituer des types très homogènes. Sa classification, très analytique, multiplie les groupes.

Nous énumérerons les 15 types décrits en donnant pour chacun d'eux notre conception personnelle.

1° *La forme typique* (CHARCOT-MARIE-TOOTH) correspond aux descriptions de 1886. Elle frappe les quatre extrémités, les réflexes sont diminués ou abolis, et les troubles sensitifs variables. Elle est du type *dominant*, *autosomal*, et *monohybride*. La famille Lehongre, le cas de RAYMOND, les observations de LISI, de PINTUS, en sont des exemples.

Mais nous ne suivons plus DAWIDENKOW lorsqu'il fait entrer dans cette catégorie des fratries dont les parents sont indemnes et qui nous paraissent récessives.

2° *La forme de HOFFMANN* qui serait une « névrite

hypertrophique progressive ». Le caractère essentiel est un épaississement modéré des troncs nerveux, qu'il ne faut pas confondre avec la névrite de DEJERINE et SOTTAS. En dehors de ce critérium, tous les symptômes sont identiques à ceux de la variété précédente. Dans ce groupe se placèrent les observations de HOFFMANN, de SLAUCK, de ORMEROD et de DANHARDT.

L'auteur russe penche vers une simple paravariation de la forme type. C'est notre opinion formelle et les deux types alternent dans de nombreuses familles (BÆTERS).

3° *La forme de VIZIOLI* est associée à une atrophie des nerfs optiques. DAWIDENKOW en connaissait sept observations, et remarquant que nous n'en possédions pas encore d'autopsie, il soulevait à ce propos les trois hypothèses possibles: atrophie optique réellement due à l'affection, coexistence d'une autre maladie familiale, l'atrophie optique de LEBER, ou atrophie d'origine toxi-infectieuse exogène, syphilitique par exemple.

Nous pensons également que le petit nombre de cas publiés et l'absence de documents anatomiques ne permettent pas de trancher définitivement la question. Il n'y a certainement pas une forme génétique spéciale, mais il peut s'agir d'un linkage.

4° *La forme de HERRINGHAM* est caractérisée par l'atteinte exclusive des hommes. Il ne connaissait pas l'observation de CHURCH, mais il prévoyait sa fréquence méconnue parmi les cas sporadiques. Nous avons amplement insisté sur son importance, nous voyons en elle une variété trop peu identifiée, elle explique certainement la prépondérance du sexe masculin dans la maladie.

5° *La forme de Paul HAENEL* (1890) avec localisation exclusive aux membres supérieurs atteinte de la ceinture scapulaire et transmission à type dominant occupe une grande importance dans toutes les descriptions allemandes.

des. L'observation très complète avec 4 générations est unique, les documents anatomiques manquent et nous croyons ici en raison de l'atteinte scapulaire à une maladie différente.

6° *La névrite intersticielle hypertrophique juvénile de DEJERINE et SOTTAS* est pour DAWIDENKOW et de nombreux auteurs une variété de l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE. Nous exposerons dans un autre chapitre les raisons qui nous la font considérer comme une maladie différente.

7° *La forme rudimentaire de ROUSSY et LEVY*, est le nom donné à la dystasie aréflexique héréditaire. Nous reprendrons les discussions posées par cette affection qu'il est trop simple de considérer comme une forme fruste de l'amyotrophie neurospinale. En l'absence de documents anatomopathologiques, nous voyons en elle une entité qui fait transition avec la maladie de FRIEDREICH.

8° *La forme de DAWIDENKOW* avec paralysie au froid a pour type la famille Logascheff, nous ne voyons là qu'un aspect clinique, une paravariation de la forme classique.

9° *La forme scapuloperonière* décrite par le même auteur est maintenant bien individualisée. Tenant à la fois des atrophies neurospinales et des myopathies il faut la considérer comme une maladie autonome. DAWIDENKOW s'est rallié à cette conception (1939).

10° *La forme de BERNHARDT* (1893) basée sur une seule famille avec quatre cas, serait une forme dominante chez la femme symétrique de la forme de HERRINGHAM. Nous ne pensons pas que un cas unique mérite d'être généralisé, d'autant plus que l'hérédité ologine n'existe pas dans la race humaine. Nous ne voyons là qu'une coïncidence qui ne s'est jamais reproduite.

11° *La forme décrite par HOFFMANN avec spasmodicité*

et débilité mentale ne mérite pas, à notre avis, d'être considérée à part. Nous pensons qu'il n'y a encore ici qu'une paravariation. Une de nos observations montre un frère et une sœur atteints, le premier de débilité mentale, la seconde des signes de spasmodicité. Ces deux symptômes ne sont donc pas toujours associés.

12° *La névrite hypertrophique décrite par Pierre MARIE* (1906) n'est pour nous qu'une paravariation de la névrite DEJERINE-SOTTAS.

A cette liste déjà fort longue le désir de créer un type pour chaque particularité sémiologique conduit à envisager trois autres variantes :

13° *Une variété SOCA-SAINTON* forme péronière exclusive qui ne mérite pas, pensons-nous, l'individualité.

14° *Un type bulbospinal de AOYAMA* dont un seul cas sporadique est connu semblant être une autre paravariation.

15° *La névrite hypertrophique de DIDE et COURJON* enfin, n'est qu'une paravariation de la névrite de DEJERINE et SOTTAS.

*
**

DAWIDENKOW pense que toutes ces variétés proviennent d'un seul type modifié par mutations, et il voit dans ces nombreux cas des formes de passage avec les maladies des groupes voisins. PETTE signale l'abondance des formes de transition entre les types isolés ci-dessus.

Aussi voyons-nous dans la classification russe des cloisons arbitraires.

Nous n'admettons que trois variétés génétiques.

1° L'une transmise par *hérédité dominante* est amplement répandue, et nous l'avons déjà étudiée dans ce travail.

2° L'autre transmise suivant une *hérédité liée au sexe* est également connue de façon indiscutable.

3° La dernière, *récessive*, nous paraît également certaine. Admise plus difficilement par les généticiens, DAWIDENKOW vient de publier un travail où il admet son existence.

Entre les trois variétés génétiques, il y a, répétons-le, absolue identité clinique. Chacune d'elles peut débiter à tout âge, donner toutes les combinaisons symptomatiques et il est impossible de les individualiser autrement que par le mode de transmission.

Comment expliquer ce triple mode héréditaire ? Y aurait-il trois gènes différents, avec trois maladies différentes ? Nous ne le pensons guère. Nous admettons plutôt qu'un seul facteur héréditaire, peut, suivant son emplacement dans l'appareil chromosominal, imposer telle ou telle des variétés. Il nous est impossible d'aller plus loin dans nos hypothèses et nous devons attendre un perfectionnement nouveau de nos moyens d'investigation.

CHAPITRE II

RAPPORTS ENTRE L'AMYOTROPHIE CHARCOT-MARIE ET LES AUTRES MALADIES FAMILIALES

L'amyotrophie CHARCOT-MARIE est apparentée à plusieurs autres maladies hérédofamiliales du système nerveux. Elle est souvent confondue avec certaines d'entre elles et la détermination de ses limites a donné lieu à de nombreuses discussions.

Nous nous opposons à la tendance qu'ont certains auteurs à vouloir confondre des tableaux voisins mais nettement différents, et ne considérer dans l'amyotrophie CHARCOT-MARIE qu'un syndrome caractérisé par l'amyotrophie des extrémités des membres.

Nous pensons qu'il y a une entité correspondant à la description initiale des premiers auteurs, avec une unité clinique et une unité anatomique.

Nous voulons montrer ses rapports avec les maladies voisines.

I. — LA NEVRITE INTERSTICIELLE HYPERTROPHIQUE DE DEJERINE ET SOTTAS

CARACTERES CLINIQUES. — Décrite en 1893 par les deux auteurs dont elle porte le nom, elle est caractérisée par un aspect clinique bien particulier.

C'est une maladie familiale débutant par une atrophie des extrémités, reproduisant la même topographie, avec atteinte initiale des pieds, pieds évoluant vers le varus, atrophie distale, gagnant ultérieurement les membres supérieurs et s'accompagnant de troubles sensitifs aux extrémités. Elle possède tous ces signes en commun avec l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE, mais elle s'en distingue par les caractères suivants :

a) Il existe toujours de gros troubles de la sensibilité profonde, comparables à ceux du tabès ataxique, entraînant de la dysmétrie, une grande incertitude de la marche et un signe de Romberg. Ces signes manquent dans l'A. Ch. M. ou restent au second plan.

b) Les réflexes tendineux sont abolis,

c) Les pupilles sont en myostis, le réflexe pupillaire à la lumière est aboli; ce signe n'existe que dans quelques rares cas d'A. Ch. M.

d) Enfin, et surtout, il existe une hypertrophie considérable des troncs nerveux qui est constatable par la palpation directe aux quatre membres. C'est une augmentation de volume cylindrique, régulière, avec insensibilité du tronc nerveux et abolition complète de son excitabilité électrique.

Ce signe est pathognomonique, il est nécessaire et suffisant pour faire le diagnostic, aucune autre maladie ne donne un aspect semblable.

On connaît aujourd'hui une quarantaine d'observations de cette maladie. Certaines possèdent des caractères particuliers, celle de DEJERINE s'accompagnait de mouvements choréiques de la tête et du tronc, celle de Pierre MARIE et BOVERI s'accompagnait de signes cérébelleux, de cyphoscoliose, de nystagmus, et celles de DIDE et COURJON présentent une hypertrophie moins étendue des troncs nerveux.

On a voulu multiplier les types clinicogénétiques, mais il semble qu'il n'y ait que des paravariations d'un même type et nous considérons la maladie de DEJERINE et SOTTAS comme une entité.

CARACTERES ANATOMIQUES. — Ils sont connus par les comptes rendus de DEJERINE, celui de GOMBAULT et MALLET publié antérieurement sous l'étiquette de tabès infantile, et par ceux plus récents de Pierre MARIE et Ivan BERTRAND et de SOUQUES et Ivan BERTRAND.

L'aspect de la moëlle est le même que dans l'amyotrophie CHARCOT-MARIE, mais les racines rachidiennes sont considérablement hypertrophiées, ainsi que les troncs nerveux. Les fibres et les gaines de myéline, sont atrophiées et il existe une forte sclérose orientée suivant l'axe de la fibre, faite aux dépens de la gaine de SCHWANN. Des éléments conjonctifs imbriqués comme des lames d'une pelure d'oignon sont l'aspect prédominant.

COMPARAISON DES DEUX MALADIES. — Pierre MARIE et DEJERINE ont toujours été d'accord pour affirmer que les deux maladies dont ils étaient les parrains étaient indépendantes l'une de l'autre. Mais dès le début, d'autres auteurs ont voulu les confondre. MARINESCO, puis RAYMOND, en France, BERNHARDT et HOFFMANN en Allemagne, AUSTREGESILLO, ont défendu la conception uniciste en se basant sur les caractères communs cliniques et anatomiques.

DAWIDENKOW en faisait, en 1926, une forme clinicogénétique particulière qui aurait été récessive, et qu'il opposait à la maladie de CHARCOT-MARIE qu'il croyait dominante. Il a depuis décrit les deux modes récessifs et dominants dans les deux maladies.

Il nous semble cependant que l'existence de cette hypertrophie des troncs nerveux très particulière, avec des

signes tabétiques inconnus dans l'amyotrophie CHARCOT-MARIE, soient caractéristiques d'une entité spéciale.

Il existe des formes de transition entre les deux maladies. Nous avons décrit la possibilité d'une hypertrophie légère d'un ou plusieurs troncs nerveux périphériques dans la maladie de CHARCOT-MARIE, et la littérature offre plusieurs tableaux intermédiaires:

a) soit qu'un aspect type de la M. de Ch. M. au début se transforme en hypertrophie secondaire des nerfs (HOFMANN, SLAUCK).

b) soit que dans une famille il y ait alternance des deux types cliniques (RAYMOND, BIEMOND, TKATSCHÉW, BËTERS).

II. — LA DYSTASIE AREFLEXIQUE HEREDITAIRE MALADIE DE ROUSSY-LEVY

La dystasie aréflexique héréditaire a été décrite en 1926 à propos d'une observation familiale. Plusieurs cas semblables en ont été publiés depuis. Elle est caractérisée par:

a) Des *troubles de la marche*, ébrieuse, festonante, avec parfois un peu de steppage. A la station debout, élargissement de la sustentation.

b) *Peu de troubles sensitifs*, réduits à quelques cram-pes après une marche fatigante.

c) Les *réflexes tendineux* sont abolis, c'est un signe capital. Le cutané plantaire présente une ébauche d'extension.

d) Des *troubles trophiques* avec pied creux, ou même pied de FRIEDREICH typique et possibilité de scoliose. Il existe toujours une atrophie musculaire distale modérée,

traduite par de la gracilité du tiers inférieur de la jambe, et une diminution du volume des éminences thenar, hypothenar et des interosseux.

e) des *troubles sphinctériens légers*.

f) *L'évolution* est un caractère des plus importants. Elle débute très tôt, dans la première année et les premiers pas sont retardés, puis l'évolution se fixe, et les signes régresseraient à l'âge adulte.

Au point de vue génétique, elle semble suivre un mode dominant.

Aucune autopsie n'a pu être faite jusqu'à ce jour ; il semble qu'à un syndrome radiculo-cordonal postérieur (ataxie légère, aréflexie tendineuse) s'associe un syndrome cérébelleux statique, un pied creux et une ébauche d'atrophie musculaire rappelant l'amyotrophie CHARCOT-MARIE.

Pour les uns, ROUSSY et LEVY, POPOW, il y a un tableau méritant une place nosologique particulière. C'est une maladie qui, dans l'enfance, rappelle la maladie de FRIEDREICH et chez l'adulte, la maladie de CHARCOT-MARIE. (POPOW).

Pour d'autres, SYMONS et SHAW, DAWIDENKOW, elle fait partie de la maladie de CHARCOT-MARIE. Ce dernier en fait une forme rudimentaire, et la considère comme la septième variété de sa classification.

Une troisième conception, qui rejoint la première, défendue par DARRE, MOLLARET, DIMITRI, voit dans la maladie de ROUSSY-LEVY une variété de l'héredo-dégénération spino-cérébelleuse où ils la placent à côté de la triade malade de FRIEDREICH, héredo-cérébelleuse, et paraplégie spasmodique familiale.

Cette opinion paraît la plus séduisante, la dystasie aréflexique héréditaire possède des symptômes en commun avec la maladie de FRIEDREICH, et la maladie de

CHARCOT-MARIE, et fait transition entre ces deux maladies bien moins dissemblables qu'on ne pourrait le supposer à priori.

III. — LA MALADIE DE FRIEDREICH

La parenté de l'amyotrophie CHARCOT-MARIE avec la maladie de FRIEDREICH a fait l'objet d'assez nombreux travaux scientifiques. Trois ordres de faits sont à relever.

Dans un premier groupe nous réunissons plusieurs observations familiales qui montreraient l'alternance des deux maladies.

BIEMOND (1928), a publié quatre familles semblables. Dans l'une, un homme atteint d'amyotrophie Ch. M. a une fille atteinte de F. et deux petits enfants atteints d'amyotrophie Ch. M. Dans la seconde un homme atteint d'A Ch. M. a quatre enfants sur cinq malades, l'un est comme le père, le second a une névrite intersticielle de DEJERINE et SOTTAS, les deux autres ont une maladie de F. Dans la troisième, un homme atteint d'A. Ch. M. a outre de nombreux enfants bien portants, une fille qui présente la même affection et une autre atteinte de F. Dans la dernière un homme atteint d'A. Ch. M. a deux filles montrant un tableau pathologique intermédiaire à F. et atrophie Ch. M.

BEAUCHESNE (1936) recueille dans une famille trois observations, d'A. Ch. M. chez la mère, de maladie de ROUSSY-LEVY chez la fille aînée, et de maladie de F. chez la seconde fille.

MOREAU et VAN BOGAERT (1939) montrent encore la combinaison des deux maladies chez plusieurs membres d'une même famille.

Dans un deuxième groupe de faits, nous réunissons des observations de maladie de FRIEDREICH semblant authentiques avec amyotrophie distale comme dans la maladie de CHARCOT-MARIE. Elles sont de GREENFIELD (1911), GRONQWIST (1918), AUSTREGESILO (1918), GALOTTI (1928), CERNACEK (1934), BORGES FORTES (1935).

Dans un troisième groupe nous réunissons des observations de maladie de CHARCOT-MARIE considérés comme formes de passage vers la maladie de FRIEDREICH parce qu'il existe soit un pied excavé, soit une cyphoscoliose, soit un syndrome pyramidal (BARBIER et LEVRAT, ROGER, BOUDOURESQUE et MONGES).

Malgré leur symptomatologie très différente les deux maladies ne sont pas très éloignées l'une de l'autre.

1° Les lésions anatomiques sont assez voisines. AUSTREGESILO et son école se sont appliqués à montrer l'analogie entre les maladies de FRIEDREICH, de CHARCOT-MARIE et de DEJERINE-SOTTAS, où à la lésion radiculocordone postérieure s'associe un débordement latéral de la démyélinisation dans les cordons pyramidaux et cérébelleux. Notre autopsie vient à l'appui de cette thèse montrant que dans l'amyotrophie CHARCOT-MARIE la plus typique on peut observer une désintégration très voisine de ce que les travaux les plus récents ont montré dans la maladie de FRIEDREICH.

2° Cliniquement, il est difficile de tracer une frontière entre certaines maladies de FRIEDREICH avec amyotrophie distale, et certaines maladies de CHARCOT-MARIE avec pied excavé et syndrome pyramidaux. Le critérium semble résider dans l'existence ou l'absence de signes cérébelleux caractéristiques de la maladie de FRIEDREICH.

3° La maladie de ROUSSY-LEVY comble la lacune entre les deux autres. STRUMPELL avait remarqué déjà que

la maladie de DEJERINE et SOTTAS était également intermédiaire entre Ch. M. et FRIEDREICH.

4° Au point de vue génétique, plusieurs hypothèses ont été proposées. BIEMOND a supposé qu'il existait deux facteurs héréditaires l'un dominant, l'autre récessif et liés incomplètement. Suivant la présence de l'un, de l'autre, ou des deux à la fois, on observerait une maladie de CHARCOT-MARIE, une maladie de FRIEDREICH, ou une névrite hypertrophique de DEJERINE-SOTTAS. Les diverses combinaisons pourraient être orientées par des influences provenant du milieu extérieur.

DAWIDENKOW a combattu cette conception de polyhybridisme; il a montré que l'amyotrophie CHARCOT-MARIE était monofactorielle, et pense plutôt que les observations de BIEMOND concernant toutes des « neurospinale muskellatrophie » c'est-à-dire des maladies de Ch. M. et que les autres aspects décrits n'étaient que le résultat de paravariations ayant ajouté soit une hypertrophie des troncs nerveux soit des signes cordonaux latéraux.

D'ailleurs la plupart des auteurs s'accordent pour reconnaître que ces observations sont trop peu nombreuses trop courtes pour permettre une conclusion définitive.

IV. — LES MYOPATHIES

La myopathie distale simule de très près l'amyotrophie CHARCOT-MARIE. Elle s'en distingue nettement par de nombreux caractères que nous reverrons au diagnostic différentiel. Il existe plusieurs observations que leurs auteurs ont considérées comme intermédiaires entre les deux maladies: HERTZ et JOHNSON, BARRE et GUILLAUME, BARNES, BORNSTEIN, KRAUSE et SCHMIDT. S'agit-il vraiment de formes de passage, ou sont-ce des myopathies ?

Le problème est d'ordre anatomopathologique et nous n'avons pas de documents pour le résoudre.

Nous ne voulons parler ici que de l'amyotrophie scapulo-péronière.

L'AMYOTROPHIE SCAPULOPERONIERE. — DAWIDENKOW le premier a insisté sur cette maladie dont il a publié en 1927 deux observations, l'une sporadique, l'autre concernant une famille avec hérédité dominante. D'autres ont été publiées par EISENLOHR, SACHS, GUILLAIN et ALA-JOUANINE, WOHLFAHRT, ORANSKY, KULKOVA et DAWIDENKOW en a rapporté d'autres depuis.

Le début de cette maladie a lieu vers la fin de l'adolescence, frappant avec autant de fréquence les deux sexes. Elle donne une amyotrophie des membres inférieurs à disposition distale comme dans l'amyotrophie CARCOT-MARIE, respectant la ceinture pelvienne, et aux membres supérieurs elle est proximale comme dans la myopathie classique.

Les réflexes sont diminués, les secousses fibrillaires sont rares, et il existe des troubles sensitifs aux membres supérieurs, douleurs, paresthésies, ou hypoesthésie distale ne correspondant pas, par conséquent, au territoire de l'amyotrophie.

Au point de vue génétique elle semble *dominante, monofactorielle et autosomale*.

DAWIDENKOW au début avait cru à l'existence d'une variété nouvelle d'amyotrophie Ch. M. mais celle-ci respecte toujours la ceinture scapulaire, et jamais le type scapulo-peronier n'apparaît dans les familles atteintes par la maladie classique.

Aussi faut-il conclure à l'existence d'une maladie différente, tenant à la fois de l'amyotrophie CHARCOT-MARIE et de la myopathie facioscapulo humérale de LANDOUZY et DEJERINE. Est-ce vraiment une forme intermé-

diaire? La question sera résolue par l'anatomie pathologique.

*
**

En conclusion, il existe des formes de passage entre l'amyotrophie CHARCOT-MARIE et les autres maladies heredo-familiales que nous venons d'envisager. La parenté de ces maladies a souvent été envisagée depuis MARINESCO, RAYMOND, STRUMPELL et JENDRASSIK.

Les travaux de l'école de la Salpêtrière, sous la conduite de notre maître le professeur GUILLAUME et de son élève MOLLARET, ont déjà montré que la maladie de FRIEDREICH, l'hérédoataxie cérébelleuse, la paraplegie spasmodique familiale n'étaient que des variétés d'un même processus, l'hérédo-dégénération spinocérébelleuse. Nous pensons que le cadre devra être encore élargi pour englober l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE et la névrite interstielle de DEJERINE et SOTTAS.

SIXIEME PARTIE

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

CHAPITRE I

DIAGNOSTIC

Il semble que le diagnostic de l'amyotrophie CHARCOT-MARIE soit facile. Il n'en est rien. Au début, on ne pense pas assez à cette maladie qui n'est pas courante, et on pense volontiers à une autre maladie du système nerveux plus courante. Plus tard, devant une atrophie symétrique des extrémités, on y pense trop, elle n'est pas seule à réaliser ce tableau clinique.

Des éléments du diagnostic positif nous ne voulons retenir que quatre points:

1) La topographie est uniquement distale, les racines des membres sont intactes. De nombreuses observations parues dans la littérature citent une atteinte des muscles proximaux, voire du tronc ou de la face. Nous sommes convaincus que la majorité d'entre elles concernent des myopathies à début distal.

2) Les contractions fibrillaires ont une grande valeur. Elles ne sont malheureusement pas constantes.

3) L'examen électrique est un moyen de diagnostic précieux. La chronaximétrie surtout précise une topographie exacte, décele souvent une atteinte ignorée des muscles des mains quand les membres inférieurs sont seuls atteints cliniquement. L'absence de réaction myotonique enfin est un caractère absolu.

4) Le caractère familial de la maladie est naturellement essentiel, mais il peut manquer, il y a des formes sporadiques, et il existe d'autre part des maladies familiales distinctes de la maladie de CHARCOT-MARIE.

Nous envisagerons successivement les erreurs de diagnostic qui peuvent être faites, devant un début par les membres inférieurs, devant un début par les membres supérieurs, et devant une maladie de caractère familial.

I. — DIAGNOSTIC D'UNE FORME LOCALISEE AUX MEMBRES INFERIEURS

La localisation de l'amyotrophie aux membres inférieurs seuls ne fait pas penser immédiatement à une amyotrophie CHARCOT-MARIE.

LES POLYNEVRITES CHRONIQUES. — C'est vers ce diagnostic qu'on s'oriente d'abord. Mais on doit retrouver dans ce cas une étiologie toxique ou infectieuse, les troubles de la sensibilité sont toujours importants, il existe des rétractions tendineuses importantes, et l'évolution est susceptible de guérison ou de régression.

Le diagnostic est cependant difficile au début, car l'amyotrophie CHARCOT-MARIE simule d'assez près au début une paralysie du sciatique poplité externe.

LE PIED BOT CONGENITAL. — Lorsqu'il est bilatéral, il peut s'accompagner d'amyotrophie qui ressemble à celle d'une amyotrophie CHARCOT-MARIE. SAINTON cite plusieurs erreurs d'observations de ce type.

II. — DIAGNOSTIC D'UNE FORME LOCALISEE AUX MEMBRES SUPERIEURS

Devant ce début moins fréquent, les erreurs sont plus nombreuses. C'est avant tout le diagnostic d'une main d'ARAN DUCHENE.

LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE. — C'est la première maladie envisagée. La valeur fonctionnelle de la main est rapidement mauvaise, le syndrome pyramidal est à peu près constant, mais ces signes ne peuvent trancher le diagnostic.

C'est par l'évolution que l'on fait la discrimination. Elle est bien plus rapide, et assez vite il y a une participation des nerfs bulbaires.

LA SYRINGOMYELIE. — Elle s'élimine facilement par ses troubles sensitifs qu'elle est seule à réaliser. L'amyotrophie CHARCOT-MARIE ne donne pas l'aspect de la main succulente.

LA POLYOMYELITE ANTERIEURE CHRONIQUE. — Elle entraîne également une main d'ARAN-DUCHENE, d'évolution lente, mais elle gagne la racine du membre, et n'est pas totalement symétrique. Elle donne une grosse impotence fonctionnelle. Elle peut être d'origine syphilitique et c'est le problème suivant qui se pose.

L'AMYOTROPHIE SYPHILITIQUE. — Il existe une série d'observations d'amyotrophies distales qui paraissent d'origine syphilitique. Elles sont de GONNET et GRIMAUD, LERI, BABONEIX et DAVID, BRIAND et ROGUES DE FURSAC, REMOND et SENDRAIL, MONTANERO, HANON et BONNET, ABA-DIE, PAULY et BERGOUIGNAN, NEGRE, etc...

Dans tous les cas, le diagnostic est basé sur une syphi-

lis clinique et sérologique constatée sur les malades. Il semble qu'il y ait deux ordres de faits.

Les uns sont des amyotrophies CHARCOT-MARIE réelles chez des syphilitiques; ceci est évident quand la date de contamination est retrouvée et qu'elle est postérieure aux premiers signes d'atteinte musculaire.

Les autres sont des amyotrophies syphilitiques véritables dues à une atteinte de la corne antérieure de la moëlle. Les deux éventualités ne sont pas toujours faciles à identifier.

L'amyotrophie syphilitique peut avoir de multiples localisations et il est assez rare qu'elle ait exactement celle de la maladie de CHARCOT-MARIE. Souvent quelques muscles proximaux sont atteints.

L'efficacité du traitement est un test plus alléatoire, car il peut s'agir de lésions cicatricielles incapables de guérir.

En pratique, on doit faire chez tout porteur d'amyotrophie distale une ponction lombaire pour rechercher la syphilis. Il faut encore retenir que le signe d'ARGYLL-ROBERTSON n'a pas de valeur dans un sens ou dans l'autre puisque la maladie de CHARCOT-MARIE le donne quelquefois.

LES COTES CERVICALES. — Elles peuvent donner une amyotrophie des petits muscles de la main à caractère bilatéral. Elles sont plus douloureuses, et une radiographie de la colonne cervicale suffit pour les reconnaître. Fait intéressant, elles prennent quelquefois un caractère familial (THOMSON, WEBER, SHERREN).

LA SCLÉRODERMIE. — Il semble difficile à priori de confondre deux maladies aussi différentes. Cependant il existe quelquefois dans l'amyotrophie CHARCOT-MARIE une infiltration sous-cutanée qui oriente vers ce diagnostic

CURSCHMANN a déjà signalé l'aspect pseudosclérodermique, et notre maître le professeur GUILLAIN nous citait récemment une erreur semblable.

III. — DIAGNOSTIC AVEC LES AUTRES MALADIES FAMILIALES

Nous avons vu déjà certains aspects de ce problème au point de vue génétique.

LA MALADIE DE FRIEDREICH. — Nous avons montré quels étaient les points de ressemblance. Nous n'y reviendrons pas. Le syndrome cérébelleux est propre à la maladie de FRIEDREICH, et jamais on ne voit les troubles cordonaux postérieurs avec ataxie, incoordination avec une telle intensité dans la maladie de CHARCOT-MARIE.

LA MALADIE DE ROUSSY-LEVY. — Le problème est le même. C'est un diagnostic d'évolution, qui ne peut se trancher que chez les adultes où la maladie évoluant depuis longtemps montre ses caractères particuliers.

LA NÉVRITE INTERSTITIELLE DE DEJERINE et SOTTAS. — Le diagnostic est basé surtout sur l'examen des troncs nerveux superficiels. Il existe aussi des signes cordonaux postérieurs que l'on ne connaît pas dans l'amyotrophie CHARCOT-MARIE avec la même netteté.

L'ATROPHIE MUSCULAIRE NÉVRITIQUE. — Nous réunissons sous ce nom qui ne figure pas dans la nosographie cinq observations semblables où le diagnostic d'amyotrophie CHARCOT-MARIE fut contredit par les résultats de l'autopsie.

Elles sont de DUBREUILH, CASAZZA, CASSIRER et MAAS et deux sont de LONG qui a individualisé cette maladie en 1912.

C'est toujours une atrophie musculaire distale mais moins bien limitée, pouvant atteindre les ceintures et la face, avec abolition des réflexes, et diminution de l'excitabilité électrique.

A l'autopsie la *mœlle est intacte*, et la lésion prédominante est sur le nerf avec *hypertrophie de la gaine de Schwann* comme dans la maladie de DEJERINE et SOTAS.

Les cinq observations sont semblables. Il semble s'agir d'une maladie autonome encore peu connue, peut-être intermédiaire entre les myopathies et la névrite interstitielle hypertrophique. C'est toujours une découverte d'autopsie.

L'AMYOTROPHIE DE WERNIG-HOFFMANN. — C'est une maladie familiale de la première enfance qui ne peut se discuter que devant une maladie de CHARCOT-MARIE survenant chez un jeune enfant.

Son allure est différente. Elle commence insidieusement dans la première année. Elle s'attaque aux muscles des gouttières vertébrales, l'enfant ne peut s'asseoir, puis gagne la racine des membres, le cou et la nuque. La mort survient après quelques années avec des accidents respiratoires.

Histologiquement, c'est une polyomyélite antérieure chronique dont le maximum est aux renflements cervicaux et lombaires.

LA MYOPATHIE DISTALE. — C'est le diagnostic le plus difficile, cette variété de myopathie étant un véritable sosie de l'amyotrophie CHARCOT-MARIE.

Les erreurs sont d'autant plus nombreuses que la myopathie distale est encore peu connue et ne figure pas dans tous les traités. Les publications sur ce sujet sont assez nombreuses, OPPENHEIM et CASSIRER, GOWERS, DEJERINE

et THOMAS, SPILLER, BATTEN, Mlle COTTIN et NAVILLE, NAVILLE, CRISTIN et FROMMEL, VAN BOGAERT, etc...

RIMBAUD et GIRAUD ont repris la question dans son ensemble.

Cliniquement c'est une amyotrophie distale à marche ascendante et progressive, prenant successivement les membres inférieurs puis les supérieurs, reproduisant la topographie de la maladie de CHARCOT-MARIE.

La perte de motilité est proportionnelle à l'atrophie, les rétractions fibrotendineuses sont précoces, les réflexes ne sont abolis qu'au prorata de l'amyotrophie.

Il n'y a pas de troubles sensitifs.

Le diagnostic est extrêmement difficile et repose sur des nuances.

a) Il n'y a pas de contractions fibrillaires mais ce signe a peu de valeur.

b) Dans la myopathie l'excitabilité idiomusculaire est diminuée. RIMBAUD a insisté sur la valeur de ce symptôme.

c) Les signes pyramidaux ne se rencontrent que dans l'amyotrophie CHARCOT-MARIE, mais on sait combien ils sont inconstants.

d) Les rétractions tendineuses sont plus fréquentes dans la myopathie distale (SPILLER).

e) Beaucoup plus importante est l'atteinte de muscles respectés dans l'amyotrophie CHARCOT-MARIE. La myopathie déborde souvent le territoire distal, l'atteinte d'un muscle d'une racine d'un membre, d'un muscle du visage, ou une pseudo-hypertrophie sont les meilleurs arguments donnés par la clinique.

f) L'examen électrique permet aussi de faire la distinction entre les deux maladies. Il existe dans les myopathies une élévation chronaxique allant jusqu'à 60 et

80 millièmes de seconde, correspondant à une réaction myotonique qui est pathognomonique.

C'est par la chronaximétrie que l'on peut trancher les cas douteux.

En résumé le diagnostic est très difficile, on juge souvent sur l'ensemble des symptômes. De nombreuses observations publiées sous l'étiquette de la maladie de CHARCOT-MARIE sont en réalité des myopathies et nous nous sommes appliqué à les éliminer de nos statistiques génétiques.

L'AMYOTROPHIE SCAPULO-PÉRONIÈRE DE DAWIDENKOW mérite d'être également citée pour mémoire au diagnostic différentiel; nous avons montré ses relations avec l'amyotrophie CHARCOT-MARIE dans l'étude génétique de ce travail.

CHAPITRE II

LE TRAITEMENT

La thérapeutique reste peu efficace devant les maladies familiales du système nerveux. Le pronostic vital est favorable, mais le pronostic fonctionnel est sévère, l'affection parvenant plus ou moins lentement à une impotence sérieuse. Avec le temps le cours de la maladie se ralentit, donnant l'impression d'une stabilisation et l'espoir du malade renaît.

Nous ne voulons pas dire cependant que nous soyions totalement désarmés. La mécanothérapie, l'orthopédie, la physiothérapie apportent une réelle amélioration.

LA MÉCANOTHÉRAPIE. — Il faut éviter l'immobilisation des amyotrophiques. Le repos au lit précipite la fonte musculaire. Le muscle doit travailler pour prolonger sa durée. Des exercices méthodiques avec entraînement, sans surmenage, conservent la force musculaire pendant plusieurs années, davantage même si la maladie est peu évolutive (LOETSCH).

Les massages, les bains chauds avec massage dans le bain et la mobilisation passive peuvent avoir une action salutaire en évitant des rétractions, mais celles-ci ne sont pas très fréquentes et l'essentiel est de faire travailler les muscles sans les fatiguer.

L'ORTHOPÉDIE. — La marche est gênée par la faiblesse du jambier antérieur qui laisse tomber le pied et conduit au steppage.

Les malades ont une marche très améliorée par l'usage de chaussures orthopédiques maintenant le pied en rectitude. Les dispositifs construits pour les paralysies du sciatique poplitée externe sont utilisables dans l'amyotrophie CHARCOT-MARIE. Les chaussures avec haute tige enfermant le pied et le tiers inférieur de la jambe sont le plus simple et le mieux accepté. Les appareils lourds sont à éviter en égard à la faiblesse des jambes.

Les interventions chirurgicales avec ténotomie ou interposition tendineuse sont à déconseiller le plus possible. Elles ont le grave inconvénient d'imposer l'usage d'appareils plâtrés qui favorisent l'atrophie. SAXL a étudié le traitement chirurgical du pied bot. Il résulte, on le sait, du déséquilibre entre le jambier postérieur, véritable supinateur du pied, et ses antagonistes les péroniers latéraux. Il propose la transplantation des supinateurs sur les pronateurs. C'est un procédé d'exception que seul un pied bot varus chez un jeune enfant peut indiquer. Encore faut-il faire des réserves, le muscle jambier postérieur est atteint à son tour et ne peut rendre un usage prolongé.

LA PHYSIOTHÉRAPIE. LA DIÉLECTROLYSE CALCIQUE. — Ce procédé est utilisé par BOURGUIGNON depuis 1922 dans l'amyotrophie CHARCOT-MARIE. Il répartit les séances par séries de 12 à 15 en quatre semaines séparées par des périodes de repos de trois semaines. Les applications sont de trente minutes avec des courants d'intensité faible et une solution de concentration faible. Les électrodes sont placées sur les yeux et sur la région lombaire suivant la technique établie par cet auteur. Le malade prend pendant le traitement vingt gouttes de teinture d'iode par jour en ingestion dans un peu d'eau.

Déjà dans sa communication princeps, BOURGUIGNON avait obtenu une amélioration subjective appréciable, mais les chronaxies restaient inchangées. Les divers malades qui ont été soumis à cette thérapeutique ont tous remarqué une amélioration subjective, sensation de force revenue, meilleure motilité des doigts et des pieds. Le frère et la sœur de nos observations 4 et 5 nous montrent une confirmation objective, les chronaxies sont modifiées dans un sens favorable.

Il n'est pas douteux que les malades tirent bénéfice de la diélectrolyse au calcium, mais il ne faut pas exagérer le résultat qui reste modeste et nous croyons plutôt que l'on puisse espérer un ralentissement du processus qu'une stabilisation ou une régression.

D'autres traitements physiques ont été employés. Les *rayons ultra-violets* auraient donné une amélioration considérable à NOBÉCOURT dans un cas, en poursuivant le traitement pendant quatre mois, mais le fait est unique dans toute la littérature.

Les *rayons X* n'ont pas donné de résultat à DELL'ACQUA, mais KASPER WERNER aurait observé un résultat inverse. Il faut se méfier des résultats subjectifs qui trompent sur l'efficacité réelle du traitement.

LES MÉDICATIONS CHIMIQUES. — *Le glyocolle* a été proposé par VON THOMAS, MILHORAT et TECHNER dans les affections musculaires. Il a donné de bons résultats à KOSTAKOW et dans notre observation n° 11, où la petite malade prend 10 grammes de glyocolle par jour pendant un mois sur deux. Chez tous nos autres malades ce produit est resté sans résultats et ce traitement très coûteux ne peut être poursuivi très longtemps.

L'adrénaline a été utilisée depuis les travaux de KEN KURÉ et OKINAKA. On fait des injections répétées d'une solution au millième (0,3 cm³) mélangée à une solution

de pilocarpine (0,2 cm³) pendant deux ou trois mois. SCHTSCHERBAK et DAWIDENKOF ont obtenu quelques résultats mais ils furent inconstants.

Les Vitamines enfin ont été proposées. Vitamine B1 et E depuis les travaux récents de EINARSON et RINGSTED, mais les essais poursuivis à la Salpêtrière ne paraissent pas encourageants.

Quant aux traitements opothérapiques ils ont été tentés par HERTZOG avec des extraits testiculaires, et par PERNIOLA avec de l'extrait de muscle frais.

*
**

Tels sont les traitements proposés Les résultats sont bien modestes et l'affection suit son cours avec ce caractère de fatalité commun à toutes les maladies familiales du système nerveux Le massage, les exercices musculaires et la diélectrolyse au calcium nous ont semblé être les meilleurs moyens de ralentir le cours de cette maladie.

CHAPITRE III

LA DESTINEE DE LA MALADIE DE CHARCOT-MARIE

Sous ce titre que nous craignons trop ambitieux nous voulons envisager l'origine véritable de la maladie familiale, sa transmission au cours des générations, et son influence sur la morbidité de l'espèce humaine. Nous examinerons la conception actuelle de l'eugénique vis-à-vis de ce dernier problème, et c'est par cette étude que nous voulons clore l'étude de l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE.

§ I. — L'ORIGINE DES MUTATIONS

L'apparition dans un lot d'individus d'un caractère héréditaire anormal nouveau constitue une *mutation*. C'est une variation discontinue qui s'inscrit dans le patrimoine héréditaire.

DE VRIES étudiant les végétaux en a décrit les premières observations. Il leur attribua une grosse influence sur l'évolution des espèces. Il voyait en elles un processus de perfectionnement capable de créer des espèces nouvelles plus favorisées. Il pensait résoudre le problème de l'Evolution que ni DARWIN ni LAMARK n'ont pu résoudre parfaitement.

Nous connaissons d'innombrables mutations chez les animaux, en particulier chez les animaux domestiques qui sont suivis sur une plus vaste échelle. Le mouton merinos tire son origine d'un mutant mâle apparu en 1827 dans une ferme du Pas-de-Calais. Le lapin castorrex provient de deux mutants nés en 1919 dans la Sarthe. Nous n'insistons pas sur les variétés de chiens, de poules, de pigeons nées par mutations. MORGAN a observé près de 500 mutations chez ses drosophiles.

Mais il est exceptionnel qu'une mutation soit favorable. Il est exceptionnel que le type dérivé supplante celui dont il est issu. En fait les mutations prennent souvent l'aspect d'un caractère morbide, et il est très probable que les malformations héréditaires apparaissent par mutation.

Elles peuvent être *dominantes*, comme par exemple la mutation « tenebrosus » du faisan doré. Le facteur héréditaire s'extériorise immédiatement et se transmet aux descendants par filiation continue.

Elles peuvent être *récessives*, dans ce cas elles demeurent cachées jusqu'à la rencontre d'un descendant avec un autre porteur latent du caractère héréditaire, éventualité favorisée par la consanguinité. Une mutation récessive est inaperçue à l'origine. Elle n'est découverte que plusieurs générations plus tard, et ignorant la date de sa naissance, il faut perdre l'espoir de connaître les circonstances qui ont présidé à son apparition.

Une mutation dominante donne de nombreux malades. Une mutation récessive n'en donne qu'un bien petit nombre. Ceci explique que les premières bien que moins fréquentes, soient à l'origine d'un plus grand nombre de cas rencontrés en pathologie.

La *théorie chromosomique* donne une explication imagée de la mutation. Elle la suppose liée à l'altération

d'un gène, altération d'ordre chimique sans doute. Certaines molécules fragiles seraient détruites accidentellement dans la chaîne chromosomique; il existe sans doute dans le chromosome des points de moindre résistance où les altérations se localisent électivement. Ceci expliquerait la similitude du type clinique dans les diverses souches de maladie de CHARCOT-MARIE qui dérivent de mutations différentes.

Des *mutations artificielles* ont pu être réalisées expérimentalement. Par irradiation avec des rayons X ou des rayons α du radium de larves de drosophiles on obtient des individus anormaux dont plusieurs reproduisent des mutations déjà connues. Le pourcentage des mutants dépasse dix pour cent. Il est vraisemblable que le bombardement des complexes de molécules dépositaires du patrimoine héréditaire entraîne les désordres nécessaires à l'apparition d'une mutation.

§ II. — LE PERIL POUR L'ESPECE

Dans le monde animal les mutants défavorisés sont éliminés par la sélection naturelle. Dans l'espèce humaine il n'en est pas de même, et nous reproduisons les termes de notre maître le Professeur Agrégé TURPIN. « Les obligations sociales protègent les mutants amoindris et l'influence de la sélection se fait moins sentir. On peut alors parler de panmixie, car les variants défectueux mêlés à la population qui les accepte se reproduisent et lèguent leurs tares à leurs descendants. Ainsi va s'accroître le nombre des débiles, et la valeur moyenne des populations s'amoindrit ».

La maladie de CHARCOT-MARIE n'apporte pas obstacle à la fécondité, elle se multiplie dans les populations à forte natalité. La province de Cagliari en Sardaigne, la

Silésie doivent à l'abondance des familles nombreuses leur richesse en cette dystrophie. Une seule mutation est probablement à l'origine de chacune d'elles.

La tare morbide se transmet dans le cours des siècles et les familles que nous observons aujourd'hui descendent de mutations qui peuvent être très anciennes. Selon SIDLER les myopathies observées en Europe centrale dérivent toutes d'une mutation produite en Suisse au XV^e siècle. Nous n'avons pas d'indications sur la maladie de CHARCOT-MARIE, nos lignées les plus longuement étudiées ne remontent pas au-delà de l'aube du dix-neuvième siècle.

Les observations montrent la transmission régulière et le maintien des signes cliniques. Nous avons décrit les paravariations capables de modifier des signes secondaires, âge du début, importance des troubles sensitifs par exemple, mais elles oscillent toujours autour du type moyen de la maladie.

L'AMYOTROPHIE CHARCOT-MARIE NE TEND PAS A DISPARAITRE. — Une conception assez répandue croit à une élimination progressive de l'amyotrophie CHARCOT-MARIE par le phénomène de l'antéposition. Au cours des générations l'âge du début de la maladie s'abaisserait et le tableau s'aggraverait aboutissant rapidement à des malades incapables de se reproduire.

Il existe dans toutes les familles des branches qui s'éteignent, mais il subsiste toujours, si la généalogie est assez ample, des rameaux où la dystrophie se prolonge et se tranmet. Au chapitre étiologique nous avons déjà dit pourquoi nous ne croyions pas à l'antéposition. BÆTTERS conclut dans le même sens et n'attend pas la disparition de la maladie par sélection naturelle.

Nous ne souscrivons pas davantage à l'opinion de DR LISI qui croit à l'extinction des malades parce que « leurs

conditions de santé, leur aspect physique et leur phénotype en somme, qui grossièrement dénonce le génotype, ne représentent pas une invitation et un encouragement au mariage ».

Les malades sont féconds, il ne soupçonnent pas leur faculté de transmission, et souvent même si la maladie a un début tardif, ils ignorent qu'ils seront un jour malades lorsqu'ils donnent la vie à leurs enfants. La fréquence des formes frustes est un autre facteur de multiplication de la tare morbide, et le nombre d'individus deshérités au point de vue social ne risque que d'augmenter. Le problème dépasse le cadre de la maladie de CHARCOT-MARIE, il se pose pour chacune des maladies familiales et une science nouvelle l'*eugénique* tente de conjurer ce danger.

§ III. — CONSIDERATIONS EUGENIQUES

L'Eugénique science à la fois biologique et sociale est fondée sur l'application des lois de MENDEL à la race humaine. Nous ne saurions développer longuement les considérations préliminaires et nous renvoyons à deux ouvrages récents l'un en langue allemande (GUTT - LIDEN - MASSFELLER. — Blutschutz und Ehegesundheits Gesetz - 1937) l'autre en langue française (BANU — L'hygiène de la race — 1939) qui sont une parfaite mise au point de la question actuelle.

La *ségrégation*, l'éloignement, l'isolement des éléments dysgénésiques est une mesure susceptible d'améliorer la race. Elle fut appliquée en Italie en 1890 vis-à-vis des goitreux de la vallée d'Aoste, et en Angleterre depuis 1913 vis-à-vis des débiles mentaux. Cette méthode n'est applicable que pour des tarés psychiques.

La prohibition légale du mariage est illusoire si le sujet reste en liberté.

La *Stérilisation* est au point de vue de l'hygiène de la race la solution idéale. Elle est appliquée aux Etats-Unis depuis 1899 dans plusieurs états, l'Indiana, la Pensylvanie et surtout la Californie. En Europe l'Allemagne l'a codifiée par la loi du 14 juillet 1933, la Norvège et la Finlande l'ont imitée.

« Un sujet atteint de maladie héréditaire peut être stérilisé par une intervention chirurgicale lorsque, selon l'expérience de la science médicale, il est à prévoir avec une grande probabilité que ses descendants seront atteints d'affection héréditaire grave physique ou mentale ».

L'amyotrophie CHARCOT-MARIE est comprise dans la liste des maladies auxquelles cette loi peut s'appliquer.

Lorsque la maladie est dominante, ce qui est fréquent dans l'amyotrophie CHARCOT-MARIE la sélection eugénique permet en une génération d'enrayer la transmission du caractère morbide.

Lorsque la maladie est récessive les mesures sélectives sont d'un faible rendement et celui-ci est d'autant plus faible que la maladie considérée est plus rare, puisque le gène continue à être transmis par de nombreux hétérozygotes inaccessibles. L'exemple de l'albinisme mérite d'être rapporté. La proportion de cette maladie est de 1 pour 20.000 en Europe. Les considérations que nous avons expliquées en génétique permettent de calculer que, un Européen sur 70 porte le gène responsable dans un de ses autosomes. Les calculs de HALDANE prouvent que si l'on décrétait la stérilisation eugénétique de tous les albinos à chaque génération, il faudrait appliquer cette mesure pendant une période équivalent à l'ère

chrétienne pour réduire à la moitié du chiffre actuel la proportion de ces malades.

L'interdiction des mariages consanguins a plus d'importance pour lutter contre une maladie récessive que la stérilisation des anormaux.

Nous ne voulons pas discuter longuement le principe de la stérilisation. Il touche à la morale chrétienne et à la morale naturelle. Les esprits ne sont pas encore préparés pour admettre une solution qui touche au dogme de la liberté individuelle. C'est au nom de ce même dogme que certains pays refusent la vaccination obligatoire.

Il nous semble cependant que la stérilisation eugénique devra être envisagée un jour pour toute dystrophie importante entraînant une infirmité grave et précoce. Il faut juger à propos de chaque cas et faire un bilan pour chacun d'eux. Les formes frustes ou les formes tardives qui laissent au malade une longue période d'activité doivent être respectées. La stérilisation ainsi comprise reste un processus d'exception, et c'est la solution la meilleure pour raréfier une dystrophie qui condamne l'individu à une pénible infirmité.

CONCLUSIONS

L'amyotrophie CHARCOT-MARIE, décrite en 1886 par les deux auteurs dont elle porte le nom, et dans la même année par TOOTH, est caractérisée par une amyotrophie musculaire progressive envahissant les extrémités distales des quatre membres, et respectant les muscles proximaux, le tronc et la face.

Qu'elle débute par les membres inférieurs, cas le plus fréquent, ou par les membres supérieurs, l'aspect définitif est le même. Parfois elle se limite aux membres inférieurs, c'est la forme *péronière*, l'atteinte exclusive des membres supérieurs est plus discutable.

Il existe des contractions fibrillaires dans les muscles en voie d'atrophie, des troubles vaso-moteurs avec cyanose et refroidissement dans les segments atrophiés.

La sensibilité est généralement intacte, quelquefois altérée dans le sens d'une hypoesthésie, plus rarement d'une hyperesthésie.

Tous ces caractères ont été vus par CHARCOT et Pierre MARIE.



La maladie a un tableau constant. Deux modifications peuvent être apportées par la coexistence d'une atrophie optique ou par l'association d'un syndrome pyramidal. Ce dernier n'est souvent révélé que par une exagération des

réflexes tendineux, le signe de BABINSKI ne peut plus s'extérioriser en raison de l'atrophie des muscles moteurs des orteils.

**

Au point de vue étiologique l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE est une maladie hérédo-familiale; c'est une maladie endogène, ne relevant ni d'une infection ni d'une intoxication. Ces deux causes peuvent hâter l'apparition de la maladie lorsqu'elle existe en puissance. De là vient la fréquence de son début après une maladie infectieuse.

**

L'examen électrique montre une diminution de l'excitabilité électrique pouvant aller jusqu'à la réaction de dégénérescence totale.

Mais intéressante est surtout l'étude quantitative faite avec la recherche des chronaxies. Celle-ci détermine exactement les limites du processus pathologique. Le domaine des altérations a toujours une topographie distale, mais il remonte plus haut que les lésions cliniques.

Les chronaxies sensibles sont également modifiées dans le territoire de l'amyotrophie.

Il existe une corrélation entre la distribution de l'atrophie et celle des chronaxies normales des muscles. Ce sont les muscles à chronaxies moyennes qui sont le plus atteints.

**

Les examens anatomiques pratiqués jusqu'à ce jour ont montré une grosse démyélinisation des cordons postérieurs de GOLL et de BURDACH, une atteinte des racines postérieures et une altération cytologique discrète de la corne antérieure.

Dans un cas nouveau que nous apportons nous montrons une altération concomitante des faisceaux pyramidaux et des faisceaux cérébelleux marginaux. L'atteinte se prolonge dans le tronc cérébral et le cervelet et rappelle de très près ce qui a été décrit dans la maladie de FRIEDREICH.

Il y a désaccord entre les lésions anatomiques et les manifestations cliniques. L'absence de symptômes cordonaux postérieurs s'explique peut-être par la persistance d'un certain nombre de cylindraxes dans la zone démyélinisée mise en évidence par le technique de BIELCHOWSKY.



Au point de vue génétique la maladie se comporte de façon différente suivant les familles de malades. Elle peut être *dominante*, *recessive liée au sexe*, ou *recessive simple*. Il n'y a donc pas d'unité génétique; aucune différence clinique ne peut être actuellement établie entre les trois variétés de la maladie.



L'amyotrophie CHARCOT-MARIE est une entité. Elle mérite un cadre nosologique spécial, mais elle est proche de plusieurs autres maladies familiales du système nerveux, la *névrite intersticielle hypertrophique* de DEJERINE et SORTAS, la *dystasie aréflexique héréditaire* de ROUSSY-LEVY et la *maladie de FRIEDREICH*.



Le diagnostic est facile, mais plusieurs maladies peuvent la simuler de très près. Les amyotrophies syphilitiques, et surtout les myopathies distales sont de véritables sosies de l'amyotrophie CHARCOT-MARIE.



Nous sommes peu armés contre elle. Le massage, la mobilisation musculaire et l'ionisation iodée transcérébro médullaire sont à conseiller. Dans deux cas nous pouvons montrer non seulement une amélioration subjective, mais vérifier par la mesure des chronaxies la régression du processus dégénératif.



L'amyotrophie de CHARCOT-MARIE comme les autres maladies familiales apparaît probablement par mutations; elle n'a aucune tendance à s'éteindre et semble dans les pays à forte natalité se multiplier. Lorsqu'elle entraîne une infirmité grave et précoce, lorsque la transmission aux descendants est probable en raison de la dominance de la maladie, la stérilisation eugénique est une solution qui mérite d'être envisagée.

Vu
Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu
Le Président de la Thèse :
G. GUILLAIN

Vu et permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté des Sciences
Chargé des Fonctions
de Recteur de l'Académie de Paris
Ch. MAURAIN

BIBLIOGRAPHIE

ABREVIATIONS

<i>A. H. S. C. S. P.</i>	<i>Anales des Hospital de la Santa Cruz y San Pablo.</i>
<i>Arch. f. P.</i>	<i>Archives fur Psychiatrie.</i>
<i>Arch. G. N. P.</i>	<i>Archives Générales di Neurologia e Psichiatria.</i>
<i>Arch. Int. M. E.</i>	<i>Archives internationales de Médecine expérimentale.</i>
<i>Arch. M. E.</i>	<i>Archives de Médecine expérimentale.</i>
<i>Arch. N. P.</i>	<i>Archives of Neurology and Psychiatrie.</i>
<i>B. Ped.</i>	<i>Bulletin de la Société de Pédiatrie.</i>
<i>Brit. M. J.</i>	<i>British Medical Journal.*</i>
<i>Bull. N. I. N. Y.</i>	<i>Bulletin de l'Institut Neurologique international de New-York.</i>
<i>Bull. S. M. H. P.</i>	<i>Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.</i>
<i>Ch. M. T.</i>	<i>Charcot Marie et Tooth.</i>
<i>C. R. S. Biol.</i>	<i>Compte Rendu de la Société de Biologie.</i>
<i>Dtsch. Z. Nerv.</i>	<i>Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde.</i>
<i>Dtsch. M. W.</i>	<i>Deutsche Medizinische Wochenschrift.</i>
<i>F. N. Estoniana.</i>	<i>Folio Neuropathologica Estoniana.</i>
<i>Gaz. d. H.</i>	<i>Gazette des Hôpitaux.</i>
<i>J. A. M. A.</i>	<i>Journal of American Médical Association.</i>
<i>J. N. M. D.</i>	<i>Journal of Nervous and Mental Disease.</i>

<i>J. N. P.</i>	<i>Journal Belge de Neurologie et de Psychiatrie.</i>
<i>Kl. W.</i>	<i>Klinische Wochenschrift.</i>
<i>L'Enc.</i>	<i>L'encéphale.</i>
<i>Lyon M.</i>	<i>Lyon Médical.</i>
<i>Mschr. Psych. Neurol.</i>	<i>Monatschrift für Psychiatrie und Neurologie.</i>
<i>N. I. Salpetr.</i>	<i>Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière.</i>
<i>N. Zbt.</i>	<i>Neurologisches Zentralblatt.</i>
<i>P. Med.</i>	<i>Presse Médicale.</i>
<i>Pro. Royal M. S.</i>	<i>Proceedings of the Royal Society of Medicine.</i>
<i>R. Med.</i>	<i>Revue de Médecine.</i>
<i>R. N.</i>	<i>Revue neurologique.</i>
<i>R. Sud Am. M. C.</i>	<i>Revue Sud-Américaine de Médecine et de Chirurgie.</i>
<i>R. Wrätsch.</i>	<i>Russki Wrätsch.</i>
<i>Rivista de P. N. M.</i>	<i>Rivista di Patologia nervosa e mentale.</i>
<i>Scott. M. S. J.</i>	<i>Scottisch medical and Surgical Journal.</i>
<i>Sovr. Psik.</i>	<i>Sovremennaya psikhonevrologia.</i>
<i>Virch. A.</i>	<i>Virchows Archiv.</i>
<i>Z. g. N. P.</i>	<i>Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie.</i>

BIBLIOGRAPHIE

A

- ABADIE, BERGOUIGNAN & VERGER. — Amyotrophies associées du type Steinert et du type Charcot Marie. *Sud Médical et Chirurgical*. 15 avril 1937, p. 226.
- ABADIE, PAULY & BERGOUIGNAN. — Amyotrophies progressives simulant l'atrophie Charcot Marie. *Gazette hebdomadaire des Sc. Méd. de Bordeaux*. 19 août 1934.
- ADRIAN. — Type neurotique de l'atrophie musculaire progressive (Charcot Marie-Tooth.) *Pro. Royal S. M.* **10**. 1917. Section of Neurology, p. 49.
- AHMAD CHAFAI. — Contribution à l'étude de l'Amyotrophie C. M. à début tardif. Thèse Paris 1939.
- AKHUNDOFF. — Amyotrophie neurotique. *Sovr. psik* **8**. 1929, pp. 52-56 (Russe).
- ALCOCK (N.-S.). — Peroneal muscular atrophy. *Pro Royal S. M.* **27**. 1934, p. 1349.
- ALESSANDRINI. — Contribution à l'étude de l'atrophie musculaire du type Charcot Marie. 1^{er} Congrès Italien de Neurologie. Naples, 8 avril 1908.
- ALESSANDRINI. — L'atrophie musculaire du type Charcot Marie. *Rivista di P. N. M.* **13**. 1908, pp. 553-580.
- ANDRÉ THOMAS & CHAUSSEBLANCHE. — Un cas de névrite hypertrophique et progressive de l'enfance. Maladie de Dejerine et Sottas. *L'Enc.* **28**. 1933, pp. 504-530.
- AOYAMA. — Ein Fall von neurotischer Muskelatrophie mit bulbären Veränderungen. *Dtsch. Z. Nerv.* **40**. 1910, p. 207.
- ARENDROP. — Trois cas d'amyotrophie Ch. M. *Acta Psychiatr. Neurol. Copenhagen* **2**. 1927, pp. 195-200.

- ARTOM. — Sur l'atrophie musculaire progressive type Charcot Marie. *Arch G. N. P.* **1.** 1920, p. 30.
- AUBIN & LABERNARDIE. — Sur un cas d'amyotrophie neurotospinale type Charcot Marie. *Gazette hebd. des Sc. Méd. de Bordeaux.* 15 déc. 1929, p. 15.
- AUSTREGESIO. — Parenté entre les atrophies musculaires Ch. M., Dejerine-Sottas, et la maladie de Friedreich. *R. Sud Am. M. C.* **1.** 1930, pp. 247-262.
- AUSTREGESIO. — Haverà parentesco entre as atrofas musculares Ch. M., Dejerine e Sottas, e a ducôça de Friedreich. *Annales de la Fac. de Médecine de Rio de Janeiro,* 1918.

B

- BABONNEIX, LAMY & WIDIEZ. — Atrophie musculaire progressive. *B. Ped.* **25.** 1927, pp. 261-263.
- BALLET, GILBERT & F. ROSE. — Un cas d'amyotrophie du type Ch. M. avec atrophie des deux nerfs optiques. *R. N.* **12.** 1904, pp. 522-524.
- BANU. — L'hygiène de la race. Masson, Paris 1939.
- BARBIER & LEVRAT. — Affection nerveuse héréditaire atypique chez le fils d'une malade atteinte d'atrophie progressive type Ch. M. *Lyon M.* 1930. II, pp. 22-24.
- BARRAQUER FERRÉ (L.). — Diagnostic de l'amyotrophie de Ch. M. chez l'enfant. *A. H. S. C. S. P.* **5.** 1931, pp. 209-210.
- BAUR, FISCHER, LENZ. — Menschliche Erblehre und Rassenhygiene, I. pp. 507-509. Lehmanns Verlag, 1936, München.
- BEAUCHESNE. — Sur un cas de maladie familiale à prédominance spinale. *Sud Medical et Chirurg.* 15 avril 1936.
- BELL JULIA. — The treasury of human inheritance **4.** part II, pp. 69-140. Cambridge University Press, 1935.
- BERNHARDT. — Weiterer Beitrag zur Lehre von der hereditären und familiären Erkrankungen des nerven Systems. *Virch A.* **133.** 1893, p. 259.
- BERTOLOTTI (Mario). — Etude clinique sur 3 cas de maladie familiale dégénérative du système nerveux. Association de l'idiotie, de l'amaurose, de troubles bulbo-protubé-

- rantiels, et de l'Atrophie Ch. M. N. I. *Salpêtrière* **23**. 1910, pp. 97-134.
- BEYERMANN (B.). — Atrophie musculaire neurale progressive avec étiologie particulière et symptomatologie. *Dtsch. M. W.* **59**. 1933, pp. 1046-1047.
- BIEMOND. — Neurotische Muskelatrophie und Friedreichs Tabes in derselben Familie. *Dtsch. Z. nerv.* **104**. 1928, pp. 113-145.
- BÆTERS HEINZ. — Der erbliche Muskelschwund. Généalogische Untersuchungen bei neurospinaler Muskelatrophie. *Z. g. N. P.* **160**. 1938, pp. 455-510.
- BOGAERT (Ludo Van). — Des amyotrophies familiales du type Ch. M. à début tardif. *Arch. int. M. E.* **3**. 1927, pp. 17-39.
- BOGAERT (Ludo Van). — Formes particulières de l'amyotrophie type Ch. M. *J. N. P.* **26**. 1926, p. 421.
- BORGES FORTES. — Um caso de doença de Friedreich com atrophia muscular Ch. M. *Arquivos Brasileiros de Neu-riatria e Psiquiatria* **18**. 1935, pp. 5-12. (Portugais).
- BOURGUIGNON & FAURE BEAULIEU. — Un cas d'amyotrophie Ch. M. fruste et sporadique avec atteinte de la voie sensitive démontrée par les réactions électriques. *R. N.* 1922, II, pp. 957-966.
- BOURGUIGNON & R. HUMBERT. — La thérapeutique des affections du système nerveux par la dielectrolyse. *Arch. Internationales de Neurologie*. 1939, n° 7.
- BOVERI (Pierre). — De la névrite hypertrophique familiale (type Pierre Marie). *Semaine Méd.* 30 mars 1910, p. 145.
- BRASCH. — Ueber eine besondere Form der familiären neurotischen Muskelatrophie. *Dtsch. Z. nerv.* **26**. 1904, p. 302.
- BRIAND & ROGUES DE FURSAC. — Trois cas d'atrophie musculaire chez des paralytiques généraux. *L'Enc.* **15**. 1920, pp. 553-562.
- BRUNNOW, SELMA. — Ein Fall von neuraler progressiver Muskelatrophie. *F. N. Estoniana* **7**. 1927, p. 64.
- BURR. — A case of progressive neurotic muscular atrophy. *J. N. M. D.* 1897, p. 630.
- J. DE BUSSCHER & L. MASSION VERNIORY. — Myotonie atrophique. Myopathies. Atrophie de Charcot Marie. *J. N. P.* **34**. 1934, pp. 235-267.

C

- CAMAUER. — Diagnostic de la Maladie de Friedreich et de la forme neurotique de l'atrophie musculaire (Charcot Marie). *Hosp. Argentina* **3**. 1932, pp. 170-179.
- CAMPBELL. — Two cases of muscular atrophy of the peroneal type. *J. N. M. D.* **27**. 1900, p. 275.
- CASAZZA. — Atrophie musculaire dépendant de l'altération des nerfs. *Il Morgagni*. **42**. 1900, p. 540.
- CASSIRER & MAAS. — Contribution à l'anatomie pathologique de l'atrophie musculaire neurotique progressive. *Dtsch. Z. nerv.* **39**. 1910, pp. 321-341.
- CAVANAUGH & H. TUCKER. — Progressive neural muscular atrophy. Peroneal type. *New Orleans. Med. and Surg. Journal*. **81**. 1928, pp. 290-293.
- CHARCOT & PIERRE MARIE. — Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive, débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. *R. Méd.* **6**. 1886, pp. 97-138.
- CHERSSONSKIJ. — Un cas de névrite hypertrophique interstitielle Dejerine-Sottas. *Souv. Psick.* 1926, n° 5 et n° 6.
- CHIARINI & NAZARI. — Etude clinique et anatomique d'un cas de névrite hypertrophique avec atrophie musculaire type Charcot-Marie. *Rivista Ospedaliera*. An III. 1913, pp. 185-202.
- CHURCH, ARCHIBALD. — The neuritic type of progressive muscular atrophy. A case with marked heredity. *J.N.M.D.* **33**. 1906, pp. 447-453.
- CLARCK. — Cas de dystrophie musculaire du type peronier. *J. N. M. D.* 1907, p. 596.
- CLAUDE (Henri). — Dystrophie musculaire du type neuritico spinal et du type myopathique avec syndromes pluriglandulaires. *R. N.* 1911, pp. 257-259.
- CORNIL. — Les caractéristiques anatomocliniques de la névrite hypertrophique. La schwannose hyperplasique et progressive. *Marseille médical*. **19**. 1932, p. 15.
- CREYX, R. PAULY & P. VERGER. — Poliomyelites antérieures chroniques des membres inférieurs et atrophie musculaire Ch. M. *Journal Méd. Bordeaux* **112**. 1935, pp. 295-299.

- CROSETTI (L.). — Un cas d'Atrophie Ch. M. avec hérédité dominante et polycythémie. *Atti Accad. Fisiocritici Siena*. **3**. 1929, p. 501.
- CROUZON. — Etudes sur les maladies familiales nerveuses et dystrophiques. Masson Edit., Paris 1929.
- CURRIE. — Charcot-Marie. Tooth type of muscular atrophy with a note on condition of bones. *Glasgow Med. Journal*. **107**. 1927, pp. 28-30.
- CURSCHMANN (H.). — Zur Kenntnis der neuralen progressiven Muskelatrophie. *Dtsch. Z. nerv.* **91**. 1926, p. 163.
- CURTIUS (Fr.). — Erbbiologie und Nervenkrankheiten. *Kl. W.* **13**. 1934, 1777.
- CURTIUS (Fr.). — Die Erbkrankheiten des Nervensystems. Stuttgart. *Ferd. Enke*, 1935.

D

- DAHNHARDT. — Bemerkungen zur Lehre von der Muskelatrophie. *N. Zbt.* 1890, p. 675.
- DAWIDENKOW, SERGIO. — Paralysie transitoire sous l'influence du froid dans l'amyotrophie Ch. M. R. N. 1926, II, pp. 447-449.
- DAWIDENKOW, SERGIO. — Ueber die neurotische Muskelatrophie Ch. M. (Klinisch Génétische Studien). *Z. g. N. P.* **107**. 1927, pp. 259-320, et **108**. pp. 344-445.
- DAWIDENKOW, SERGIO. — Nosographie de l'atrophie Neurotique. *Z. g. N. P.* **129**. 1930, pp. 244-249.
- DAWIDENKOW, SERGIO. — Remarques sur l'hypothèse de Biemond sur la structure dimère de l'amyotrophie neurotique. *Journal de Korsakov*. **23**. 1930, pp. 26-38 (Russe).
- DAWIDENKOW, SERGIO. — Contribution à l'étude de l'hérédité morbide dans l'A. Ch. M. *Journal de Korsakov*. 1928, p. 17 (Russe).
- DAWIDENKOW, SERGIO. — La forme recessive de l'amyotrophie Ch. M. *Revista neurologica de Buenos-Aires*. **3**. 1938, pp. 177-184.
- DAWIDENKOW & ACHUNDOV. — Kasuistique Neurogénétique. *Sovr. Psik* **10**. 1930, pp. 199-206 (Russe).
- DAWIDENKOW & KOULKOVA. — Variété dominante de l'amy-

- trophie névritique hypertrophique Ch. M. *Sovr. Psik.* **13.** 1937, pp. 104-109 (Russe).
- DEBRUNNER (H.). — Traitement orthopédique dans la déformation des pieds de l'atrophie neurale musculaire. *Dtsch. M. W.* 1919, p. 1437.
- DEJERINE. — Contribution à l'étude de la névrite interstitielle hypertrophique et progressive de l'enfance. *R. Méd.* 1896, pp. 881-930.
- DEJERINE. — Cliniques de la Salpêtrière. In *Journal de Méd. et Chir. pratique.* **85.** 1914, p. 169.
- DEJERINE & THOMAS. — Un cas de myopathie à topographie type Aran Duchenne suivi d'autopsie. **12.** 1904, pp. 1187-1190.
- DEJERINE & THOMAS. — Sur la névrite interstitielle hypertrophique et progressive de l'enfance. *N. I. Salpêtr.* **19.** 1906, pp. 475-510.
- DEJERINE & ARMAND DELILLE. — Un cas d'atrophie musculaire type Charcot-Marie suivi d'autopsie. *R. N.* 1903, pp. 1198-1201.
- DEJERINE & SOTTAS. — Névrite interstitielle hypertrophique et progressive de l'enfance. *Soc. Biol.* 18 mars 1893, p. 63-96.
- DELL' ACQUA (G.). — Atrofia muscolare neurale associata ad alterazione dei riflessi pupillari. *Bull. Sci. Méd.* **3.** 1935, pp. 231-233.
- DELL' ACQUA (G.). — Atrofia muscolare progressiva neurale associata ad oftalmoplegia interna. *Endocrinologia.* **10.** 1935, pp. 575-596.
- DIDE & COURJON. — Névrite hypertrophique de l'adulte. *R. N.* 1919, pp. 825-832.
- DONKIN. — Notes on three cases of an hereditary form of progressive amyotrophy. *Brain.* 1890, p. 56.
- DUBREUILH. — Sur quelques cas d'atrophie musculaire des extrémités et dépendant d'altérations des nerfs périphériques. *R. Méd.* 1890, pp. 441-467.

E

- EGGER. — Beitrag zur Lehre von der progressiven neuralen Muskelatrophie. *Arch. f. P.* **29.** 1897, pp. 400-419.

- EICHHORST. — Ueber Heredität der progressiven Muskelatrophie. *Berl. klin. Wschr.* **10.** 1873, pp. 497-499 et 511-514.
- EISENBUD & M. GROSSMAN. — Peroneal form of progressive muscular atrophy. Clinical report of 2 families. *Arch. N. P.* **18.** 1927, pp. 766-778.
- ELKINGTON J. St. C. — *Pro. Royal S. M.* **26.** 1933, p. 295.
- EULENBURG (M.). — Ueber progressive Muskelatrophie. *Deutsch. Klinik.* 1856, p. 129.
- EULENBURG (A.). — Ueber successives Auftreten diffuser Muskelerkrankungen bei Geschwistern. *Virch. A.* **53.** 1871, pp. 361-370.

F

- FABIAN (Max). — Ueber einen Fall von neuraler progressiver Muskelatrophie. *Inaugural Dissertation.* Leipzig, 1898.
- FARNEL (F.-J.). — Cas de dystrophie musculaire progressive du type Ch. M. *J. N. M. D.* **38.** 1911, pp. 234-235.
- FARNEL (F.-J.). — Un cas d'atrophie musculaire du type Ch. M. Tooth. *Boston medical and Surgical Journal.* **164.** 1911 p. 714.
- FAZIO FERDINANDO. — Atrophie musculaire progressive type Ch. M. à la suite de la Malaria. *Riforma Medica.* **26.** 1910, pp. 653-657.
- FERRER. — Solore el diagnostico de la amiotrofia Ch. M. en la infancia. *Archivos de Med. cir. y especial.* **34.**, 1931, p. 443.
- FOSSATI. — Su di in casi associazione di atrofia muscolare progressiva tipo Ch. M. con nevrite retrobulbare cronica bilaterale. *Giorn. med. d'Albo. Adige*, 1931, pp. 285-293.
- FRANÇAIS (Henri). — Atrophie musculaire à type Ch. M. chez un blessé de guerre. *R. N.* 1917, pp. 246-248.
- FRISCO. — Contributa allo studio dell' atrofia muscolare progressiva de tipo Charcot-Marie, 1915, p. 163.
- FURTSNER. — Vorstellung eines Falles von neurotischer progressiven Muskelatrophie. *Dtsch. M. W.* 1898.

G

- GALLINEK (A.). — Zum Wesen der neuralen Muskelatrophie. *Dtsch. Z. nerv.* **114.** 1930, pp. 74-94.

- GALLOTI, ODILON. — Forme spéciale de la maladie de Friedreich ou nouvelle maladie familiale. *R. N.* 1928 II, pp. 758-764.
- GALOTTI, ODILON. — Parenté entre les amyotrophies Ch. M., la Névrite interstitielle de Dejerine et Sottas et la Maladie de Friedreich. *Livre Jubilaire d'Austregesilo*. 1934. pp. 23-29 (Portugais).
- GANGHOFNER. — Zur Casuistik der progressiven neurotischen Muskelatrophie. *Prager med. Wochenschrift*. 1891, n° 49 et n° 50.
- GERHARDT. — Zwei Fälle von neuralem Typus dem progressive Muskelatrophie. *Münch. med. Wochenschrift*. 1907, p. 910.
- GIERLICH. — Beitrag zur Pathologie der neuralen Muskelatrophie. *Arch. f. P.* **45**. 1908-09, pp. 447-463.
- GODDE. — Beitrag zur neuralen progressiven Muskelatrophie. *Z. g. N. P.* **66**. 1921, pp. 84-92.
- GOMBAULT & MALLET. — Un cas de tabes ayant débuté dans l'enfance. *Arch. M. E.* 1889, p. 385.
- GONNET & GRIMAUD. — Un cas d'atrophie musculaire type Ch. M. *Lyon M.* 1914, p. 361.
- GORDON. — Remarques sur l'atrophie primaire névritique (type Ch. M.) avec une observation d'un cas où il était fait abus de thé et de café. *J. N. M. D.* **30**. 1903, p. 354.
- GUILLAIN (Georges). — Sur la conservation des fonctions des membres dans l'amyotrophie du type Charcot-Marie. *R. N.* 1901, pp. 565-566.
- GUILLAIN G., MATHIEU P. & GARCIN R. — Amyotrophie des membres inférieurs à type Ch. M. coexistant avec un spina bifida. *R. N.* 1925, pp. 600-604.
- GUILLAIN G. & ALAJOUANINE. — Sur un type clinique spécial d'amyotrophie progressive. *Bull. S. M. H. P.* **39**. 1923, pp. 1318-1320.
- GUTHRIE (Léonard). — Deux cas d'atrophie musculaire du type péronier (Ch. M. T.) chez le père et le fils. *Pro. Royal S. M.* **4**. 1911, p. 126.
- GUTT, LINDEN, MASSFELLER. — Blutschutz und Ehegesundheitsgesetz. Lehmanns Verlag, München 1937.
- GUYÉNOT (Emile). — L'Hérédité. Doin Edit. Paris 1924.

H

- HALLIDAY & WHITING. — Type péronier de l'atrophie musculaire. *Brit. medic. Journ.* 1909, p. 1114.
- HAMILTON (Arthur-S.). — Relation d'un cas d'atrophie musculaire héréditaire type Ch. M. T. associée à la cararacte. *Review of Neurology and Psychiatry.* 9. 1911, pp. 645-661.
- HAMMONDS. — Two cases of progressive muscular atrophy. *N. Y. med. Journal.* 6 janvier 1894.
- HANEL. — Ueber eine form noch nicht beschriebener hereditärer neurotischen Muskelatrophie. *Inaugural dissertation.* Iena 1890.
- HELDENBERG. — Un cas d'amyotrophie du type Charcot-Marie chez un adulte et d'origine héréditaire. *Belgique médicale,* 1896, pp. 705-715.
- HERMAN (E.). — Mouvements involontaires au cours de la maladie de Ch. M. T. *Neur. polska.* 1934, pp. 493-506.
- HERRINGHAM. — Muscular atrophy of the peroneal type affecting many membres of a family. *Brain.* 1888. 11. p. 230.
- HIROSI KATAYAMA. — Ueber Neuritis interstitialis hypertrophica et progressiva Dejerine-Sottas. *Psychiatria et Neurologia Japonica.* 41. 1937, cahier 2, pp. 7-8. (Japonais, résumé en allemand.)
- HOBHOUSE NEIL. — A case of progressiva neural muscular atrophy. *Pro. Royal S. M.* 17. 1924.
- HOFFMANN. — Ueber progressive neurotische Muskelatrophie. *Arch f. P.* 20. 1889, p. 660.
- HOFFMANN. — Weiterer Beitrag zur Lehre von der progressiven neurotischen Muskelatrophie. *Dtsch. Z. nerv.* 1. 1891, pp. 95-120.
- HOFFMANN. — Ueber einen eigenartigen Sympomenkomplex, eine Kombination von angeborenem Schwachsinn mit progressiver Muskelatrophie, als weiteren Beitrag zu den erblichen Nervenkrankheiten. *Dtsch Z. nerv.* 6. 1895.
- HOFFMANN. — Ueber progressive hypertrophische Neuritis. *Dtsch. Z. nerv.* 44. 1912.
- HUELSEMANN. — Ueber ein fall von progressiver neurotischer Muskelatrophie. Berlin. 1892.

I

- INGHAM (S.-D.). — Case of transition between Charcot-Marie Tooth and general form of progressive spinal atrophy. *Bull. Los Angeles. Neurol. Soc.* **3**. 1938, pp. 136-137.
- IWANOW. — Seltener Fall von progressiver Muskelatrophie des Peronäaltypus. *R. Wratsch.* 1905, p. 1586 (Russe).

J

- JACOBY. — A case of progressive muscular atrophy of the peroneal type. *J. N. M. D.* 1894, p. 259.
- JENDRASSIK. — Die hereditären Krankheiten. In *Handbuch der Neurologie* de Lewandowski. Berlin. *Julius Springer.* 1911, v. 2.
- JOFFROY. — De la paralysie atrophique juvénile des extrémités. *Bull. S. M. H. P.* 1886, p. 730.
- JONNESCO-SISESTI & STROESCO. — Rapport au Congrès Neurologique international de Coopenhague. 1939.
- JOUGHIN. — Charcot-Marie Tooth type of neuritic atrophy. *M. Clin. North. America.* **15**. 1932, pp. 1237-1245.

K

- KEN KURÉ. — Die vierfache Muskelinnervation einschliesslich der Pathogenese und Therapie der progressiven Muskela-trophie. Berlin : Julius Springer. 1931.
- KLOTZ (H.-P.). — Notions récentes sur la parenté de diverses amyotrophies et ataxies familiales. *Gaz. d. H.* **110**. 1937, 27 février.
- KORSUN (S.-A.). — Etude Clinique et Génétique de l'Atrophie Ch. M. neurotique. *Journal de Korsakov.* **23**. 1930, pp. 233-239.
- KOSTAKOW (St.). — Beitrag zur Glykokollbehandlung der neuronalen Muskelatrophie und dystrophischen Myotonie. *Med-Klin.* **30**. 1934, pp. 1127-1129.
- KRAUSE (Fr.) & SCHMIDT (K.). — Kombinations formen der myotonischen Dystrophie und neuronalen Muskelatrophie. *Dtsch. Z. nerv.* **131**. 1933, pp. 43-60.
- KULKOW & PLACKCHINA. — Ueber genetische und klinische

Besonderheiten der Friedreichschen Ataxie. *Sovet. Neuropat.* **2**. 1933, pp. 105-111 (Russe).

KUGELGEN, KONSTANTIN VON. — Beitrag zur neuralen progressiven Muskelatrophie. *Arch. f. P.* **45**. 1909, pp. 944-963.

KUHNEL. — Ueber die neurale progressive Muskelatrophie (Ch. M. T.) *M Schr. Psychiat. Neurol.* **70**. 1928, pp. 95-127.

L

LEJONNE & ROSE. — Amyotrophie juvénile progressive. *R. N.* 1907, p. 173.

LE MARC' HADOUR. — Maladie de Charcot-Marie. *Reunion Méd. Chir. des hôpitaux de Lille*. 16 déc. 1929.

LEPINE J., BOURRAT L. & CHRISTY H. — Un cas de Maladie de Charcot-Marie. *Lyon M.* **143**. 1929, p. 393.

LÉRI (André). — Amyotrophie Syphilitique du type péronier simulant l'amyotrophie Ch. M. *N. I. Salp.* 1917.

LÉRI (André). — Amyotrophie des membres inférieurs à type Ch. M. coexistant avec un spina bifida. *R. N.* 1925, pp. 741-743.

LÉVI (E.). — Saggio clinico e critico sulle amiotrofie progressive Neuritico-spinali in rapporto alle malattie eredofamigliari del sistema nervoso. *Rivista critica di clinica medica* **8**. 1907, p. 1.

LHERMITTE & MOUZON. — Amyotrophie du type Ch. M. à début tardif. Prédominance dans le sexe féminin. *R. N.* 1937. I, pp. 243-248.

LIONELLO DE LISI. — Osservazioni e studi sulla trasmissione ereditaria dell' atrofia muscolare progressiva tipo Ch. M. *Rivista di patologia nervosa e mentale.* **31**. 1926, pp. 390-447.

LONG (E.). — Atrophie musculaire progressive des membres supérieurs, par névrite intersticielle hypertrophique. *N. I. Salp.* 1907.

LONG (E.). — Atrophie musculaire progressive type Aran Duchenne de nature névritique. Second cas suivi d'autopsie. *N. I. Salp.* **25**. 1912, pp. 543-545.

LONG (M. et Mme). — Atrophie musculaire type Ch. M. associé

à des phénomènes spasmodiques. *R. N.* 1913. I, pp. 696-700.

LYONNET (B.) et MARTIN (J.-F.). — Sur un cas d'atrophie musculaire familiale. *Lyon M.* **118**. 1912, pp. 682-687.

M

MACKLIN & BOURNAN. — Hérité de l'atrophie péronière. *J. A. M. A.* **86**. 1926, p. 613.

MAHLSTEDT HEINZ. — Clinique et Diagnostic différentiel de l'amyotrophie neurale de Charcot-Marie Hoffmann. *Inaug. Diss. Freiburg in Brisgau*. 1933

MARIE, PIERRE. — Forme spéciale de névrite interstitielle progressive de l'enfance. *R. N.* 1906, pp. 557-560.

MARINESCO. — Contribution à l'étude de l'Atrophie Ch. M. *Arch. M. E.* **6**. 1894, pp. 921-965.

MARINESCO. — Un cas d'amyotrophie Ch. M. à début par les membres supérieurs avec participation de quelques muscles de la face et des muscles masticateurs. *R. N.* 1907, pp. 416-418.

MARINESCO. — Contribution à l'étude anatomo clinique de l'amyotrophie Charcot-Marie. *R. N.* 1928. II, pp. 541-561.

MARINESCO G., MANICATIDE & JONESCO-SISESTI. — Essai de regroupement des maladies familiales de la moelle. *R. N.* 1934. I., pp. 641-670.

MASLIENKA. — Contribution à l'étude clinique de l'amyotrophie Ch. M. Thèse, Paris 1913.

MELDOLESI GINO. — Atrophie neurotique de Ch. M. Observation de deux familles. Troubles de l'excitabilité des nerfs des extrémités. *Policlinico (Sez. med.)* **43**. 1936, pp. 421-431.

MELDOLESI GASTONE & GARRETTO. — Sull' aspetto radiologico del muscoli in alcune miopatie (Nella forma primitiva e nella forma neurogena tipo Charcot-Marie). *Policlinico (Sez. med.)* **45**. 1938, pp. 1-15.

MILHORAT & WOLFF. — Studies in diseases of muscle. *Arch. N. P.* **39**. 1938, pp. 37-40.

MIRVISH (L.). — Familial incidence of peroneal type of progressive muscular atrophy (Ch. M. T.). *South African Med. Record.* **23**. 1925, pp. 411-412.

N

- NAVILLE (F.), CHRISTIN (E.), FROMMEL (E.). — La myopatie distale tardive. *L'Enc.* 1923, pp. 182-195.
- NAZARI & CHIARINI. — Etude clinique et anatomo-pathologique d'un cas de névrite interstitielle hypertrophique avec atrophie type Ch. M. *Lo Sperimentale*. An 67. 1913. Suppl. fasc. 4, pp. 302-307.
- NÈGRE, PIERRE JACQUES. — Amyotrophies C. M. et Syphilis. Thèse, Toulouse 1925.
- NEIMANN & DEDUN. — Sur trois cas d'amyotrophie familiale du type Charcot-Marie. Etude de la chronaxie. **45**. 1937, pp. 567-576.
- NICOD (P.). — Luxation habituelle de la rotule gauche chez un jeune homme atteint d'atrophie musculaire type Ch. M. *Schweiz. Med. Wochenschrift*. **68**. 1938, pp. 237-239.
- NOBECOURT, DUHEM & R. BIZE. — Des bons effets obtenus par les rayons ultra-violet dans un cas de maladie de Friedreich et dans un cas d'atrophie musculaire progressive. *B. Ped.* **25**. 1927, pp. 445-456.
- NOICA. — Les troubles de la sensibilité dans deux cas d'atrophie musculaire Ch. M. *Bul. de la Soc. Sciences Med. Bucarest*. Voir in *R. N.* 1905, p. 1004.
- NOVAK (Edward). — Atrophie musculaire progressive, with report of two cases of the neural type. *J. N. M. D.* **60**. 1924, p. 262.

O

- OPPENHEIM ET CASSIRER. — Ein Beitrag zur Lehre von der sogenannten progressiven Meurotischen Muskelatrophie. *Dtsch. Z. Nerv.* **10**. 1897, p. 143.
- ORMEROD. — Muscular atrophy after measles in three members of family. *Brain*. 1884, p. 334.

P

- PAPAZOLU (M^{me}). — Sur la présence et la spécificité des ferments dans le sang des malades atteints d'atrophie musculaire. *C. R. S. Biol.* **74**. 1913, p. 979.

- PARKER. — Case of progressive muscular atrophy of peroneal type. 21 of patient's relatives being also affected. *Brit. M. J.* **1**. 1928, pp. 1062-1063.
- PEDRINONI. — Atrophie progressive musculaire neurale. *Bolletino delle specialita medico chirurgiche.* **5**. 1931, pp. 75-87.
- PETERSON. — A case of Charcot-Marie Tooth amyotrophy. *J. N. M. D.*, 1899.
- PETTE (H). — Zur Pathogenese der neurotischen Muskelatrophie. *Z. g. N. P.* **92**. 1924, p. 110.
- PETTE (H.). — Article : Neurale Muskelatrophie. In traité Handbuch der Neurologie, de Bumke-Foerster. *Julius Springer. Berlin* 1936. XVI, pp. 497-524.
- PFEIFFER. — Pellagra bei neuraler Muskelatrophie. *Psychiatr. neur. Wschr.* 1934, pp. 109-113.
- PINTUS (G.). — Sulla trasmissione ereditaria dell' atrofia muscolare progressiva tipo Charcot-Marie. *Rassegna di Studi Psichiatrici.* **24**. 1935, p. 883.
- PIRES WALDEMIRO. — Amiotrofia Ch. M. coexistindo com Spina bifida. *Arquivos Brasileiros de Neuratria et Psiq.* Janv. 1938, p. 1.
- PLACZEK. — Fall von progressiver Muskelatrophie Mit tabetischen Veränderungen Virch A. 1899. Octobre, p. 105.
- POMERANTZEVA (A.-S.). — Clinique et traitement de la forme neurogène de l'amyotrophie Ch. M. *Journal de Korsakov* **24**. 1931, pp. 73-81.
- POPOW. — Une famille atteinte d'une forme particulière de maladie héréditaire. Maladie de Roussy-Lévy. *R. N.* 1932. II. pp. 447-462.
- POTTS & WILSON. — Charcot-Marie Atrophy. The report of a case with necropsy. *Arch. N. P.* **9**. 1923.
- PUUSSEP (L.) & S. BRUNNOW. — *F. N. Estoniana.* **5**. 1926, pp. 99-115.

R

- RAMOND (Louis). — Atrophie progressive de Charcot-Marie, cause d'une paraplégie chez la mère et chez l'enfant. *P. Med.* **46**. 1938, pp. 51-52.
- RAYMOND (F.). — Leçons sur les maladies du Système Nerveux. Sixième Série. 1903, pp. 147-183.

- REINHARD. — Beitrâge zur kasuistik der neurotischen Muskela-
trophie. *Dtsch Z. Nerv.* 1897, p. 410.
- REMOND & SENDRAIL. — Atrophie musculaire progressive syphi-
litique simulant l'amyotrophie de Ch. M. *R. Méd.* **40**.
1923, pp. 498-504.
- RIMBAUD (L.) & G. GIRAUD. — Myopathie familiale du type
péronier ou distal. *R. N.* 1921, pp. 1004-1010.
- ROFFAN (James). — Un cas de paralysie neuromusculaire du
type Ch. M. *T. Scot. M. S. J.* **20**. 1907, p. 341.
- ROGER & G. AYMES. — Atrophie musculaire myelopathique de
l'adolescence à type Ch. M. *Marseille Méd.* 1921, pp.
875-881.
- ROGER, J. BOUDOURESQUES & H. MONGES. — Un cas de syn-
drome de Ch. M. 1939, pp. 109-112.
- ROSENHECK. — Le type Ch. M. T. de l'atrophie neuromusculaire
progressive. *J. A. M. A.* **66**. 1916, p. 1604.
- ROTH (W.). — Atrophie musculaire du type péronier. *R.*
Wratsch. 1891, p. 145 (en russe).
- ROUSSY & G. LÉVY. — Sept cas de maladie familiale ressemblant
à l'ataxie de Friedreich et à la maladie de Charcot-
Marie. *R. N.* 1926, pp. 427-450.
- ROUSSY & G. LÉVY. — A propos de la dystasie areflexique héré-
ditaire. Contribution à l'étude de la genèse des maladies
familiales et de leur parenté entre elles. *R. N.* 1934.
II, pp. 763-773.
- RYDEL (M.) — Mesure des troubles de la sensibilité au Diapason
dans l'atrophie C. M. *R. N.* 1903, pp. 1201-1202.

S

- SACHS. — The peroneal form of the leg type of progressive mus-
cular atrophy. *Brain*, 1890.
- SACKI. — Zur kasuistik der progressiven neurotischen Muskelatro-
phie. *Berlin klin. Wochschrift.* 1893, p. 723.
- SAINTON (Paul). — L'amyotrophie type Charcot-Marie. Thèse,
Paris 1899.
- SAINTON (Paul). — Contribution à l'étude anatomopathologique
et clinique de l'amyotrophie Charcot-Marie. *N. I. Sal-
pêtr.* **12**. 1899, pp. 206-215 et 317-326.

- SAINTON (Paul). — Existe-t-il une variété péronière de l'amyotrophie type Charcot-Marie. *N. I. Salpêtr.* 1902, p. 466.
- SAXL (Alfred). — Entstehung und Behandlung des Klumpfusses bei der neurotischen form der progressiven Muskelatrophie. *Ztschr. f. Orthop. Chirg.* **53.** 1931, pp. 461-470.
- SARROUY. — Atrophie progressive de type Ch. M. associée à une névrite retrobulbaire et à de la polyglobulie. *R. N.* **69.** 1938, pp. 391-400.
- SAVINI & STEFANESCO. — Quelques réflexions sur un cas d'atrophie musculaire type Ch. M. *Bull. S. de Neur. Psych. et Endocr. de Jassy* **4.** 1922.
- SCHACHTER-NANCY. — Myopathies. Atrophies musculaires progressives neurales (Ch. M. T.). Clinique, hérédité et Traitement. *Gaz. des hôp.* **110.** 1937, pp. 1133-1135.
- SCHAEFFER. — Les caractères anatomiques généraux des maladies hérédofamiliales du système nerveux. *J. N. P.* **37.** 1937, pp. 543-549.
- SCHNEIDER & ABELES. — Charcot-Marie-Tooth disease with primary optic atrophy. Two cases occurring in brothers. *J. N. M. D.* **85.** 1937, pp. 541-547.
- SCHULTZE. — Ueber eine eigentümliche atrophische Paralyse bei mehreren kindern ders elben Familie. *Berl. Klin Wschr.* **21.** 1884, pp. 649-651.
- SCHULTZE. — Ueber die vererbbaare neurale oder neurospinale Muskelatrophie. *Dtsch. Z. Nerv.* **112.** 1930, pp. 1-19.
- SCHULZ. — Zur Lehre der progressiven neurotischen Muskelatrophie. *Charité Annalen.* 1899.
- SCHWARZ (R.). — Atrophie de Charcot-Marie-Tooth avec hyperreflexie roulienne. *Soc. de Neur. de Prague in R. N.* **67.** 1937, pp. 648-649.
- SHEEHAN. — Case of muscular atrophy progressive neural. *J. A. M. A.* **67.** 1916, p. 743.
- SIDLER (Albert). — Ueber die Beziehungen zwischen Erblichkeitsverhältnissen und Genese der erblichen Nervenkrankheiten. *Der Nervenarzt.* **2.** 1929, pp. 272-283.
- SIEMERLING (E.). — Zur Lehre der Spinalen neurotischen Muskelatrophie. *Arch. f. P.* **31.** 1899, pp. 105-127.

- SLAUCK. — Ueber progressive hypertrophische neuritis. *Zeit. g. N. P.* **92**. 1924, pp. 34-77.
- SMALL (S.-M.) & A.-T. MILHORAT. — Peroneal progressive atrophy. Report on family, with study of heredity and of metabolism of creatine and creatinine. *Arch. N. P.* **40**. 1938, pp. 911-921.
- SOCA. — Sur un nouveau cas d'atrophie du type Ch. M. *N. I. Salpêtr.* 1902, pp. 53-62.
- SOLTZ. — Hereditary progressive neuropathic atrophy. Report of family with unusual manifestations. *Bull. N. I. N. Y.* **4**. 1935, pp. 117-206.
- SOMOGYI & FÉNYES. — Zwei familiär auftretende, mit Eunuchoidismus kombinierte Fälle von neuraler Muskelatrophie Ch. M. *Z. g. N. P.* **137**. 1931, pp. 397-414.
- SOUQUES. — Deux cas d'atrophie musculaire Charcot-Marie. *N. I. Salpêtr.* **27**. 1914, pp. 175-187.
- SOUQUES. — Forme atypique de névrite hypertrophique progressive. *Ann. de Méd.* 1926. **19**. p. 484.
- SOUQUES & DUHEM. — Etat comparé des réactions électriques des troncs nerveux dans l'atrophie musculaire Ch. M. et dans la névrite hypertrophique. *R. N. I.* 1914, pp. 866-868.
- SPILLER (W.-G.). — Myopathy of the distal type and its relation to the neural form of muscular atrophy. (Ch. M. T.). *J. N. M. D.* **34**. 1907, pp. 14-30.
- STIEFLER. — Zur Klinik des neuralen Form der progressiven Muskelatrophie. *Wiener klin. Wchschr.* 1905, p. 344.
- STROESCO. — Les syndromes héréditaires dominants et recessifs dans quelques maladies héréditaires du système nerveux. *R. N.* 1937, pp. 324-349.
- STUDE. — Zur differential diagnose der progressiven neurotischen Muskelatrophie. Berlin, 1892.
- SYMONDS & M.-E. SHAW. — Familial claw-foot with absent tendon-jerks. « Forme fruste » of Charcot-M.-T. disease. *Brain* **41**. 1926, pp. 387-403.

T

- TARGOWLA. — Une observation d'amyotrophie Ch. M. *N. I. Salpêtr.* 1897.

- TAYLOR (James). — Atrophie des muscles péroniers. *Pro. Royal S. M.* **6.** 1912, p. 50.
- TKATSCHÉW. — Zur Frage der nosologischen Einheit neurotischer Amyotrophie und Hoffmannscher Krankheit. *Z. g. N. P.* **137.** 1931, pp. 244-258.
- TOOTH. — The peroneal type of progressive muscular atrophy. Thèse, Cambridge 1886.
- TOOTH. — Recent observations on progressive muscular atrophy. *Brain.* **10.** 1888, p. 243.
- TURNER (W.-A.). — Type neurotique de l'atrophie musculaire progressive Ch. M. T. *Pro. Royal S. M.* **10.** 1917, p. 46.
- TURPIN (R.). — La Génétique appliquée à la prophylaxie des maladies humaines. *La Sem. Hôp. Paris.* 1^{er} et 15 juillet 1936.
- TURPIN (R.). — De l'influence de la consanguinité sur la morbidité humaine. *La Sem. Hôp. Paris.* 15 déc. 1937.
- TURPIN (R.). — Le péril pour l'espèce des mutations germinales. *La Sem. des Hôp. Paris.* 1^{er} juillet 1939, pp. 339-347.
- TURPIN (R.). — Contribution à la pathologie des jumeaux. *La Sem. Hôp. Paris.* 1^{er} déc. 1938.

V

- VEDEL, PUECH & PAGES. — Maladie de Charcot-Marie. *Soc. des Sc. Méd. de Montpellier et du Languedoc.* 20 juin 1924.
- VIRCHOW. — Ein Fall von progressiver Muskelatrophie. *Virchows Archiv.* **8.** 1855, pp. 537-540.
- VIZIOLI. — Dell' atrofia muscolare progressiva neurotica. *Bull. Reale Accad. medico chirurg. di Napoli.* Août-sept. 1889.

W

- WALTON. — A case of family atrophy of the peroneal type. *J. N. M. D.* 1905, p. 573.
- WARRINGTON & JONES. — Trois cas familiaux du type péronier d'atrophie musculaire. *Lancet.* 1901, p. 1574.
- WEINBERG (S.-J.). — A case of progressive neural muscular atro-

- phy. *Bull. Johns Hopkins Hospital*. **49**. 1931, pp. 61-78.
- WEITZ. — Hérité de l'atrophie musculaire neurotique Charcot-Marie. *Bibliographie Génétique*. S' Gravenhage. **6**. 1930, pp. 91-122.
- WERDNIG. — Die früh infantile spinale progressive Muskelatrophie. *Arch. f. P.* **26**. 1894, p. 706.
- WESTPHALL. — Ueber einen Fall von progressiver neurotischer Muskelatrophie mit manich-depressiven Irresein und sogenannter « maladie des tics convulsifs » einhergehend. *Arch. f. P.* **45**. 1909, p. 980-1003.
- WILSON (George). — Amyotrophie progressive Ch. M. Type péronier de Tooth. *J. N. M. D.* **47**. 1918, p. 191.
- WOHLFAHRT (Snorre). — Amyotrophie progressive du type Charcot-Marie. *Acta Med. Scandinav.* **43**. 1925, pp. 195-219 (en français).
- WOHLFAHRT (Snorre et Gunnar). — Mikroskopische Untersuchungen an progressiven Muskelatrophien. Unter besonderer Rücksichtnahme auf Rückenmarks und Muskelbefunde. *Acta Med. Scandinav.* **63**. Suppl. 1935, pp. 1-137 (en allemand).
- WORSTER DROUGHT (C.). — Case of progressive neural muscular atrophy (Ch. M. T.) in which upper limbs are also affected. *Pro. Royal S. M.* **17**. 1924, pp. 9-10.

Z

- ZIJLSTRA. — Atrophie musculaire progressive neurale avec paralysie « a frigore ». *Nederl. tijdschr. geneesk.* **82**. 1938, pp. 868-873 (Hollandais, résumé allemand).
-

TABLE DES MATIERES

Introduction	13
Historique	15
PREMIERE PARTIE. — OBSERVATIONS CLINIQUES	19
DEUXIÈME PARTIE. — ETUDE CLINIQUE	79
Chapitre I. — Etiologie	81
Chapitre II. — Le Début	91
Chapitre III. — Symptomatologie	97
Chapitre IV. — Formes cliniques	127
TROISIÈME PARTIE. — ETUDE ELECTROLOGIQUE	137
Chapitre I. — Réactions qualitatives	137
Chapitre II. — Réactions quantitatives. — Chronaxies	139
QUATRIÈME PARTIE. — ETUDE ANATOMIQUE	145
Chapitre I. — Anatomie pathologique	147
Chapitre II. — Pathogénie	161
CINQUIÈME PARTIE. — ETUDE GÉNÉTIQUE	165
Chapitre I. — L'hérédité de la maladie de CHARCOT-MARIE	167
Chapitre II. — Rapports avec les autres mala- dies familiales	211
SIXIÈME PARTIE. — DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT	221
Chapitre I. — Diagnostic	223

Chapitre II. — Le traitement	231
Chapitre III. — La destinée de la maladie de CHARCOT-MARIE	235
CONCLUSIONS	243
BIBLIOGRAPHIE	247

Imprimé par R. FOULON
29, rue Deparcieux, Paris xiv°
